Untersuchungen über die Verminderung der Thrombinbildung bei chronischer und akuter Niereninsuffizienz und ihre Ursachen

IRENE BECK

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545802_0086

AUS DER I.MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. H. Schwiegk

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE VERMINDERUNG DER THROMBINBILDUNG BEI CHRONISCHER UND AKUTER NIERENINSUFFIZIENZ UND IHRE URSACHEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Irene B e c k
aus Berlin

München 1968

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Herr Prof. Dr. R. MARX
Coreferent: Herr Prof. Dr. H. SCHWIEGK
Dekan: Herr Prof. Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 25.6.1968

UNIV. LEIDEN BIBL.

Foto-Druck Frank, 8 München 13, Zieblandstraße 39, Telefon 597397.

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung Seite 1

II. Experimenteller Teil

A) METHODIK

1. Thrombinbildungstest Seite 3
Hämatokrit " 5
2. Thrombozytenzählung " 6
3. Thrombinzeit " 6
4. Thrombokinasezeit nach QUICK in der Modifikation nach MARX-BAYERLE " 7
5. Prothrombinbestimmung nach RIEBEN-SCHULTZE " 8
6. Thrombelastographie nach HARTERT " 9
7. Thrombinbildungstest unter Zusatz von Tachostyptan in vitro " 10
8. Thrombinbildung nach Injektion von Tachostyptan i.v. " 11
9. Thromboplastingenerationstest nach BIGGS, DOUGLAS und MACFARLANE " 12
10. Faktor-V-Bestimmung " 14
11. Subaquale Blutungszeit nach MARX-RESSEL " 15
12. Prüfung der Kapillarfragilität nach RUMPEL-LEEDE " 15
13. Thrombinbildung bei verschiedenen Thrombozytenkonzentrationen " 16
14. Thrombozyten-Umsetzngs-Versuch " 16
15. Thrombinbildung unter Einwirkung von Harnstoff " 18

B) EXPERIMENTELLE ERGEBNISSE

I. Untersuchung der Thrombinbildung mit dem Thrombinbildungstest bei Normalpersonen

1. Thrombinbildungstest bei Normalpersonen " 19
2. Thrombelastographie bei Normalpersonen " 22

II. Untersuchung der Thrombinbildung und der Thrombelastographie (TeG) bei chronischer und akuter Niereninsuffizienz.

1. Untersuchungen bei chron. Pyelonephritis Seite 24
2. Untersuchungen bei chron. Glomerulonephritis " 27
3. Untersuchungen bei einem Fall von akuter Glomerulonephritis " 29
4. Untersuchungen bei Kimmelstiel-Wilson-Patienten " 29
5. Untersuchungen bei drei Fällen mit pyelonephrotischer Schrumpfniere " 31
6. Untersuchungen bei Cystennieren " 31
7. Untersuchungen bei Periarteriitis nodosa und erhöhten RN " 33
8. Untersuchungen bei sekundärer Amyloidniere " 33
9. Untersuchungen bei Morbus Waldenström " 35
10. Untersuchungen bei akutem Nierenversagen " 35
11. Untersuchungen bei plötzlich auftretenden Nierenblutungen ohne erhöhten Reststickstoff " 35

III. Thrombinbildungstest unter Zusatz von Tachostyptan in verschiedener Konzentration

1. Bei Normalpersonen
a) bei Zusatz von 1/100 ml Tachostyptan " 38
b) bei Zusatz von 1/1000 ml Tachostyptan " 38

2. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz
a) bei Zusatz von 1/100 ml Tachostyptan " 41
b) bei Zusatz von 1/1000 ml Tachostyptan " 41

IV. Thrombinbildung nach Injektion von Tachostyptan. " 44

V. Prüfung der Vorphase mittels des Thrombokinasebildungstests nach BIGGS und DOUGLAS und der Faktor-V-Bestimmung. Seite 44

VI. Untersuchungen der Thrombinbildung bei verschiedenen Thrombozytenkonzentrationen " 49

1. Thrombinbildung bei abnehmender Thrombozytenzahl durch Verdünnen mit thrombozytenfreien Citratplasma bei Normalpersonen " 49

2. Untersuchung der Thrombinbildung bei Patienten mit Thrombopenie " 51

3. Untersuchung der Thrombinbildung bei Patienten mit Thrombocythämie " 52

VII. Umsetzungs-Versuche

1. Umsetzen der Thrombozyten einer Patientin mit chronischer Glomerulonephritis in Normalplasma und von normalen Thrombozyten in Patientenplasma " 53

2. Umsetzung von Patienten-Thrombozyten in Normalplasma bei verschieden häufiger Thrombozytenwaschung " 53

VIII. Untersuchung der Thrombinbildung in Normalplasma unter Einwirkung von Harnstoff in verschiedener Konzentration " 56

III. Diskussion der Ergebnisse " 58

IV. Zusammenfassung " 63

V. Literatur " 64

ANHANG mit Abbildungen " 68

I. Einleitung.

Das Auftreten von Blutungen an der Haut und den Schleimhäuten infolge einer erhöhten Blutungsbereitschaft ist bei Nierenerkrankungen, besonders bei Azotämien, Suburämien und Urämien, schon lange bekannt.

So fanden sich bei 34 Patienten der I. Med.Univ.Klinik mit akuter oder chronischer Niereninsuffizienz in 14 Fällen Blutungen. Davon betrafen:

Nasenrachenraum	6
Magendarmkanal	4
Netzhautblutungen	4
erhöhte Neigung zu blauen Flecken bei Stoß	2
Subarachnoidalblutung	1
ausgeprägte petechiale Hautblutungen	1

Bei 4 Patienten waren mehrere der genannten Lokalisationen gleichzeitig betroffen und zwar:

Magendarmkanal und Nasenrachenraum	2
erhöhte Neigung zu blauen Flecken bei Stoß und petechiale Hautblutungen	1
Netzhautblutungen und Nasenrachenraum	1

Diese Blutungen werden teils auf Störungen der Blutgerinnbarkeit, der Thrombozytenzahl (Volhard;FAVRE-GILLY und DURAND;PETERMAN) und der Thrombozytenfunktion (LEWIS, ZUCKER,FERGUSON), teils auf eine erhöhte Kapillarfragilität (FISHBERG;KUHLBAECK;STRAUSS und REISZ) zurückgeführt. KERVILL beschreibt Purpura als "a common" Störung unbekannter Ätiologie, nachdem die Blutungszeit nach DUKE und die"Blutgerinnungszeit" sowie die Thrombozytenzahl "selten" deutlich pathologisch erfunden wurden.

Da selbst schwerste Störungen der Blutgerinnbarkeit und der Plättchen bei Strukturintegrität der Gefäße wenigstens zeitweise ohne makroskopische Blutungen bleiben (MARX), um dann plötzlich bei Gefäßschädigungen, oft in lebensbedrohlicher Weise, manifest zu werden, wären von vornherein bei jedem Patienten Untersuchungen angebracht, die eine eventuell gegebene, latente Blutungsneigung aufdecken können.

Aufgrund des Zusammentreffens verschiedener, für sich allein möglicherweise "unterschwelliger" Störungen der Thrombozyten und Plasmafaktoren (GROSS,NIETH,MAMMEN) müßte diese Untersuchungsmethode möglichst alle oder zumindest mehrere Störungen zusammen umfassen.
Das Ziel dieser Arbeit ist, eine geeignete Methode dazu zu erproben und zu untersuchen.

Störungen der Vorphase, der 1. und 2. Phase der Gerinnung und der Faktor-3-Abgabe der Thrombozyten könnten sich am ersten in der Menge der im Plasmamilieu gebildeten Gesamtthrombin-Aktivität darstellen. Parallel zu den Studien von v.KAULLA schien es daher wichtig, die Thrombinbildung im plättchenhaltigen Plasma als eine gesonderte, subglobale Coagulationskonstante in ihrem Verhalten bei Niereninsuffizienten näher zu untersuchen.

II. Experimenteller Teil.

A) METHODIK

1. Thrombinbildungstest im plättchenhaltigen Plasma.

Prinzip:

Man testet die bei der Gerinnung entstehenden Thrombinaktivitäten an einer standardisierten Fibrinogenlösung.

Ausführung:

Während bei dem Thrombingenerationstest nach BIGGS und MAC FARLANE die bei der Nativblutgerinnung entstehende Thrombinaktivität an einer standardisierten Fibrinogenlösung getestet wird -

> 2 ml Nativvenenblut werden in silikonierte Röhrchen gefüllt und mit 0,2 ml phys.Kochsalzlösung versetzt. Jede Minute wird 0,1 ml dieser Mischung entnommen und die entstandene Thrombinaktivität an 0,4 ml Fibrinogenlösung getestet -

arbeiteten wir zwar ebenfalls im silikonierten System (die benutzten Geräte wurden mit einer Mischung von Silikonöl und Tetrachlorkohlenstoff im Verhältnis 2,5 ad 100 behandelt), verwendeten jedoch Citratplasma, das durch Zentrifugieren von Citratblut (Natr. citr. 3,28 %, 0,5 ad 5) - bei 1000 - 1200 Umdrehungen 5 Min. lang - gewonnen worden war. (Zwischen Blutabnahme und Testbeginn wurde das Blut etwa 4 bis 5 Stunden bei einer Temperatur von 4°C gehalten).

1 ml des gewonnenen Plasmas verdünnten wir mit 4 ml phys. Kochsalzlösung, recalcifizierten mit 1 ml m/40 $CaCl_2$-Lösung und hielten es bei 37°C im Wasserbad. Dabei wurde die Zeit von der Zugabe der Calciumchloridlösung an bis

zum Auftreten der ersten Fibrinfäden abgestoppt. Wir bezeichneten sie als Plasma-Recalcifizierungszeit.

Sobald die ersten Fäden auftraten, wurden sofort und dann alle 3 Min. je 0,2 ml des angeronnenen Plasmas an 0,2 ml einer 0,6 %igen Fibrinogenlösung auf die erreichte Thrombinaktivität getestet; die Fibrinogenlösung wurde in Mikroreagenzgläsern im Wasserbad bei 37°C bereits vorgewärmt. Wir benutzten: Rinderfibrinogen Behring. Eine 0,6 %ige Lösung erhielten wir durch Auflösen von 60 mg lyophil getrockneten Fibrinogens mit 10 ml phys. Kochsalzlösung.

Auswertung:

Die Errechnung der gebildeten Thrombinaktivitäten erfolgte mit Hilfe einer Standardkurve, die wir durch Bestimmung der Gerinnungszeiten nach Zusatz von Thrombin (Behringwerke) verschiedener Konzentration (Verdünnung mit aqua dest.) zu 0,6 %igem Fibrinogen gewannen. Da die Thrombinpräparate in Einheiten deklariert sind, wurden die verwendeten Thrombinmengen ebenfalls in Einheiten/ml in dem verwendeten Plasmamilieu angegeben.

Wir stellten eine Konzentrationsreihe von 10 E/ml - 1 E/ml her und bestimmten die entsprechenden Gerinnungszeiten. Dies führten wir mit verschiedenen Thrombinpräparaten und Fibrinogenlösungen aus und trugen den Mittelwert der gefundenen Zeiten als Kurve auf (Abb.1).

Von Interesse ist die Thrombinaktivität zum Zeitpunkt der optimalen Thrombinbildung (kürzeste Gerinnungszeit), der Zeitpunkt der optimalen Thrombinbildung vom Auftreten der ersten Fäden an gerechnet und die Plasma-Recalcifizierungszeit.

Nun werden mit Hilfe der Eichkurve die zu den kürzesten Gerinnungszeiten gehörigen Thrombineinheiten ermittelt.

Thrombin E/ml Plasma: Die in der Kurve gefundenen Thrombineinheiten (x) sind in 1/30 ml Plasma enthalten.
1 ml Plasma entsprechen also

$$30 \cdot x = a \text{ E/ml}$$

Thrombin E/ml Vollblut: Bei einer Citrat-Verdünnung von 0,5 ad 5 liegen 4,5 ml Vollblut vor. Davon entfallen auf reines Plasma:

$$\frac{4{,}5(100-\text{Hämatokrit})}{100} \text{ ml.}$$

In 1ml Plasma liegen a E/ml vor, in 4,5 ml Blut liegen dann

$$\frac{4{,}5(100-\text{Hämatokrit})a}{100} \text{ E/ml}$$

und in 1 ml Blut

$$\frac{4{,}5(100-\text{Hämatokrit})a}{100 \text{ mal } 4{,}5} =$$

$$\frac{(100-\text{Hämatokrit})a}{100} \text{ E/ml vor.}$$

Wir bestimmten den Hämatokrit aus Citratblut (Natr. citr. 3,28%; 0,5 ad 5) im Hämatokritröhrchen, das wir 15 Min. lang bei 3000 Umdrehungen zentrifugierten. Um der Verdünnung gerecht zu werden, muß man 20 % des abzulesenden Wertes in % zu letzterem dazuzählen. Dabei stellt die Quellung der Erythrocyten eine gewisse, geringe Fehlerquelle dar.

Diskussion der Methode:

Eine Verminderung der Thrombinbildung wird mit dieser Methode bei folgenden Störungen erfaßt:

1. Bei Thrombopenie und bei Thrombozytenfunktionsstörungen (Abgabestörung von Plättchen-Faktor 3)
2. Störungen der Plasmagerinnbarkeit
   a) in der Vorphase — durch Verminderung der Plasmafaktoren XII,XI,X,IX,VIII, V (II)
   b) in der 1.Phase — bei vermindertem Prothrombinspiegel (sei es durch Vit.K-Resorptionsstörungen oder durch Leberschaden) und Verminderung der Faktoren V,VII und X.
3. Bei Störung der 2 Gerinnungsphasen z.B. durch erhöhte Fibrinolyse.

Die Methode stellt somit einen "Summationstest" dar, in den auch die Antithrombin- und Antithrombokinase-Aktivität des Plasma-Serum-Milieus eingeht. Um die beteiligten Störungen zu differenzieren führten wir noch folgende Untersuchungen durch:

2.Thrombozytenzählung.

Citratblut (Natr.citr.3,28%; 0,5 ad 5) wurde in einer Leukopipette bis zur Marke 5 aufgezogen, dann zogen wir eine 2 %ige Novocainlösung bis zur Marke 11 auf, schüttelten 5 Min. und liessen die Pipette 10 Min. liegen. Nachdem nun die Hämolyse eingetreten ist, füllten wir die Zählkammer (Neubauer) und gaben diese mindestens 10 Min. in eine feuchte Kammer (die wir aus 2 Petrischalen mit angefeuchtetem Filtrierpapier herstellten), da-

mit die Thrombozyten sedimentierten.
Man zählt unter dem Mikroskop 5 Felder à 16 Einzelfelder aus und multipliziert mit 1200 (ZACH) um die Thrombozytenzahl/cmm zu erhalten.

Normalwerte: 150 000 - 350 000 / cmm.

3.Thrombinzeit.

Prinzip:

Außer vom Antithrombingehalt ist die Geschwindigkeit der Thrombin-Fibrinogenreaktion von der Fibrinogenkonzentration abhängig. Gibt man zu Plasma eine konzentrierte Thrombinlösung, so ist die Geschwindigkeit der Gerinnung, also die Gerinnungszeit ganz überwiegend vom Fibrinogengehalt abhängig.

Ausführung:

Eine Ampulle Thrombin zu 60 NHE wird mit 12 ml aqua dest. verdünnt (5 E Thrombin). Im Wasserbad bei 37°C pipettierten wir 0,2 ml dieser Lösung zu 0,2 ml Citratplasma (Natr.citr. 3,28%;0,5 ad 5) und stoppten die Zeit bis zum Eintritt der Gerinnung.
Durch Untersuchung mehrerer gesunder Personen konnten wir für unsere Bedingungen einen Normalwert ermitteln.

4.Thrombokinasezeit nach QUICK in der Modifikation nach MARX - BAYERLE.

Prinzip:

Durch Zugabe von Thrombokinase zu Citratplasma und Recalcifizierung wird die Gerinnung herbeigeführt, wobei die Zeitdauer bis zum Gerinnungseintritt über den Prothrombinspiegel im Plasma Aufschluß gibt.

Ausführung:

Zu 0,1 ml Citratplasma (Natr.citr. 3,28%; 0,5 ad 5) im Wasserbad bei 37°C gaben wir 0,2 ml eines Gemisches aus m/40 $CaCl_2$ und Thrombokinase (200 mg Menschenhirnthrombokinase und 5 ccm phys. NaCl-Lösung im Wasserbad bei 50°C 20 Min. lang erhitzen, dann durchschütteln und leicht abzentrifugieren) im Verhältnis 1:1. Die Zeit von der Zugabe des Gemisches bis zum Gerinnungseintritt wurde abgestoppt.

Auswertung:

Wir gewannen eine Bezugskurve, indem wir verschiedene Normalpersonen untersuchten. Es wurden jeweils verschiedene Plasmaverdünnungen (mit phys. NaCl-Lösung angesetzt) ausgetestet. Der Mittelwert wurde in die Kurve eingetragen. (Abb.2)

Normalwert: 75 - 100 %.

5.Genauer ist die Bestimmung des Prothrombins und der Prothrombin-Thrombinumwandlungsgeschwindigkeit nach RIEBEN (modifiziert nach SCHULTZE).

Prinzip:

Es handelt sich um eine Zweiphasenmethode.
In der 1.Gerinnungsphase wird eine Plasma-Thrombokinase-Calciumchloridlösung-Mischung bei 24°C im Wasserbad gehalten. Das dabei sich bildende Thrombin wird in der 2. Gerinnungsphase an 0,6 %iger Fibrinogenlösung getestet. Die kürzeste Gerinnungszeit entspricht der optimalen Thrombinbildung.

Ausführung:

Im Wasserbad bei 37°C wurde in Mikroreagenzröhrchen je-

weils 0,2 ml einer 0,6 %igen Fibrinogenlösung (1 Röhrchen Fibrinogen der Behringwerke aufgelöst in 10 ml phys. NaCl-Lösung) und 0,2 ml Veronalpuffer p_H = 7,6 vorgewärmt.

Citratplasma (Natr.citr. 3,28%; 0,5 ad 5) wurde im Verhältnis 1 ad 50 mit phys. Kochsalzlösung verdünnt und jeweils 5 ml mit 5 ml Pufferlösung p_H = 6,7 und 5 ml Thrombokinase (50 mg auf 5 ml NaCl-0,9% bei 55°C im Wasserbad 30 Min. lang erhitzen) vermischt. Das Gemisch wurde bei 24°C im Wasserbad gehalten. Dazu wurden 5 ml m/40 $CaCl_2$-Lösung pipettiert und ab diesem Zeitpunkt alle 2 Min. 0,2 ml des Gemisches zu dem Fibrinogen-Puffer-Gemisch pipettiert und die Gerinnungszeiten bestimmt.

Auswertung:

Die kürzeste Gerinnungszeit liegt bei 100 % Prothrombin um 30 Sekunden. Eine Eichkurve erhält man durch Verdünnen der Stammlösung (100%) mit einer Pufferlösung p_H = 6,7. (Abb.3)

6. Thrombelastographie nach HARTERT.

Prinzip:

Mit dem Thrombelastographen wird die während des Gerinnungsvorganges erfolgende Veränderung der Elastizitätsgrösse bzw. die Festigkeit des auftretenden Blutgerinnsels in Form einer Scherelastizitätsmessung laufend registriert.

Ausführung:

Wir arbeiteten auch hier mit Citratblut (Natr.citr.3,28% 0,5 ad 5). Davon wurden 0,3 ml in eine Stahlküvette gegeben, in den Apparat eingesetzt und mit 0,06 ml einer 1,2%igen $CaCl_2$-Lösung recalcifiziert. Gutes Mischen mit dem Stempel und sorgfältiges Überschichten mit Paraffin-

lösung ist nötig.

Auswertung:

Die Reaktionszeit r ist die Zeit, die von Zugabe der Calciumlösung bis zur Verbreiterung der thrombelastischen Kurvenschenkel von 1 mm verstreicht. Da die Papiergeschwindigkeit pro Min. 2 mm beträgt, wird die Entfernung der gemessenen Strecke in mm durch 2 dividiert.

Der Wert k_1 stellt diejenige Zeit dar, die vom Ende der Reaktonszeit r bis zum Auftreten einer Verbreiterung des Kurvenbildes von 20 mm verstreicht.

Der Wert m_a ist die maximalste Verbreiterung des Kurvenbildes in mm.

Aus m_a errechnet sich die Thrombuselastizität m_ξ, die man aus einer Tabelle entnehmen kann.
(Siehe auch Abb.4).

Folgende, für uns interessante Veränderungen lassen sich mit dieser Methode erfassen:

1. Eine eventuelle Verlängerung von r.
2. Eine Erniedrigung von m_ξ durch Thrombopenie oder durch gestörte Thrombozytenfunktion.
3. Eine Erhöhung von m_ξ, also Verbreiterung von m_a, besonders durch Hyperfibrinogenämie.

7. Thrombinbildungstest unter Zusatz von Tachostyptan in vitro.

Wir führten außerdem den Thrombinbildungstest bei Patienten (und zum Vergleich bei Normalpersonen) durch, wobei wir dem Plasma Tachostyptan (als Faktor-3-Ersatz, Zusammensetzung siehe unter 8.) zusetzten.
Dabei wurde 1/100 und einmal 1/1000 ml Tachostyptan auf 1 ml Plasma zugesetzt.
Im übrigen verfuhren wir wie zuvor angegeben.

Diese Versuche führten wir aufgrund der meist verminderten Thrombinbildung bei den Patienten durch, in der Annahme, daß sie hauptsächlich durch eine verminderte Faktor-3-Produktion zurückzuführen ist.

8. Thrombinbildung nach Injektion von Tachostyptan i.v.

Nachdem sich eine erhebliche Besserung, ja Normalisierung der Thrombinbildung nach Zusatz von Tachostyptan zeigte, untersuchten wir die Thrombinbildung nach Injektion dieser Substanz.

In Tachostyptan lassen sich neben verschiedenen Aminosäuren, Cholesterinestern, Triglyceriden und freien Fettsäuren durch papierchromatographische Untersuchungen Lysolecithin, Inositolphosphatid, Lysokephalin, Lecithin, weitere nicht näher bekannte Polyglycerophosphatidverbindungen sowie vor allem Phosphatidylserin und Phosphatidylaethanolamin nachweisen. (E. DEUTSCH und M. FISCHER). Die quantitativ chemische Bestimmung der enthaltenen Phospholipide - durch die quantitative Ermittlung des Phosphorgehaltes - ergab pro ml Tachostyptan 3,1 mg Gesamtphospholipide entsprechend 2 ml aktivem Lipidthromboplastin.

Wir spritzten 1 Amp. = 5 ml Tachostyptan (Firma Hormonchemie, München) i.v. und nahmen 10' nach der Injektion, dann 2 Stunden, 4 Stunden und 6 Stunden nach der Injektion Blut ab (Citratblut, Natr.citr. 3,28%; 0,5 ad 5) und bestimmten die Thrombinbildung. Als Bezugswert wurde der Thrombinbildungstest vor der Injektion durchgeführt. Bei diesen Versuchen wurde jeweils sofort nach Blutentnahme der Test durchgeführt.

9. Thromboplastingenerationstest nach .IGGS, DOUGLAS und MACFARLANE.

Bei Fällen, die eine normale Thrombinzeit,
eine normale Thrombozytenzahl,
einen normalen Quickwert,
eine normale Prothrombinzeit (nach Rieben-Schultze),
einen normalen Thromboplastingenerationstest und
eine verminderte Thrombinbildung
aufweisen, darf man den Schluß ziehen, daß die Thrombozytenfaktor-3-Menge pathologisch ist, oder, daß der Thrombozytenfaktor-3 ungenügend abgegeben wird.

Wir bestimmten in diesem Sinne bei 15 Patienten die Blutthrombokinasebildung mit dem Thromboplastingenerationstest.

Prinzip:

Es handelt sich um eine Zweiphasenmethode.
In der ersten Phase wird aus Thrombozyten, Plasma, Serum und Calcium Blutthrombokinase gebildet. Man läßt sozusagen die Vorphase der Blutgerinnung künstlich ablaufen.

In der zweiten Phase werden in regelmässigen Abständen kleine Portionen dieses Aktivierungsgemisches auf plättchenfreies Substratplasma überpipettiert und hierzu wiederum Ca^{++} zugesetzt. Es wird also das in der ersten Phase gebildete aktive Thromboplastin ausgetestet (plättchenfreies Plasma, Thrombokinase und Calcium).
Je mehr Thrombokinase in der ersten Phase entsteht, desto kürzer werden die Gerinnungszeiten.

Ausführung:

Wir benötigten:
Thrombozytenfreies Citratplasma (Natr.citr.3,28 %;0,5 ad 5)

von Gesunden als

Substratplasma.(z.B. 10 ml werden bei 3-4000 Umdrehungen 30-40 Min. zentrifugiert).

Tachostyptan (Firma Hormonchemie,München) als Thrombozytenfaktor-3-Analogon in einer Verdünnung von 1:100 mit aqua dest.

Schüttelserum als Quelle für die Faktoren XII,XI,X,IX. Sowohl von einem Gesunden als auch von dem Patienten werden 5 ml Nativblut in einen Kolben mit 25 Glasperlen gegeben und 5 Min. geschüttelt damit es fibrinogenfrei wird und ein möglichst hoher Prothrombinverbrauch erfolgt. Anschließend kommt es für 2 Stunden in den Brutschrank bei 37°C um das gebildete Thrombin zu inaktivieren.
Danach wird das Serum bei 3-4000 Umdrehungen (5 Min.) abzentrifugiert und mit phys. NaCl-Lösung im Verhältnis 1:10 verdünnt.

Oxalatblut (Na-Oxalat, 0,5 ad 5) zur Herstellung des Ba-Plasmas als Faktor VIII- und V-Quelle.

m/40 $CaCl_2$-Lösung.

Aqua dest. und phys. Kochsalzlösung.

Zum Oxalatblut:

Man nimmt von dem Gesunden und dem Patienten jeweils 4,5 ml Blut zu 0,5 ccm 1,34 %iger Natriumoxalatlösung ab. Es wird 5 Min. lang bei 3000 Umdrehungen zentrifugiert. 1 ml Plasma wird mit 4 ml phys. Kochsalzlösung gemischt und mit 100 mg $BaSO_4$ kräftig 5 Min. geschüttelt. Anschließend kommt es für 10 Min. in den Brutschrank bei 37°C.
Danach wird 5 Min. zentrifugiert (3-4000 U), der Überstand in ein zweites Röhrchen mit 100 mg Bariumsulfat gegeben. Wieder 5 Min. schütteln, 10 Min. in den Brutschrank und abzentrifugieren.
Das Inkubationsgemisch aus 0,2 ml Tachostyptanverdünnung,

0,2 ml Bariumsulfat-absorbiertes Oxalatplasma und 0,2 ml verdünntes Serum wurde im Wasserbad bei 37°C gehalten. Dazu pipettierten wir 0,2 ml m/40 Calciumchlorid-Lösung und stoppten ab.
Alle 2 Min. wurden 0,1 ml des Aktivierungsgemisches und sofort danach 0,1 ml $CaCl_2$ m/40 zu 0,1 ml Citratplasma (im Wasserbad bei 37°C in Mikroreagenzgläsern vorgewärmt) pipettiert. Die Gerinnungszeiten wurden gemessen.
Zuerst mischten wir Normalserum und Normalplasma und bestimmten die kürzeste Gerinnungszeit, die als Normalzeit galt. Dann mischten wir jeweils Normalserum mit Patientenplasma bzw. Normalplasma und Patientenserum und schließlich Patientenserum und Patientenplasma.

Auswertung:

Bei einem pathologischen Ausfall (Verlängerung der Gerinnungszeiten gegenüber dem Normalblut) kommen folgende 3 Möglichkeiten in Betracht:

1. Pathologischer Plasma-Biggs-Test:
   = Hämophilie A, wenn der Faktor V normal ist.
2. Pathologischer Serum-Biggs-Test:
   = Hämophilie B (oder Mangel an Faktor IX oder XII).
3. Mangel an Faktor XI (wenn der Plasma-Biggs-Test und der Serum-Biggs-Test nur gering pathologisch sind).

Bei einigen dieser 15 Patienten untersuchten wir zusätzlich den Faktor V, die subaquale Blutungszeit und die Kapillarfragilität nach RUMPEL-LEEDE.

10. Faktor-V-Bestimmung.

Wir benutzten dazu das Faktor-V-Reagens der Behringwerke zur Schnellbestimmung.
1 Amp. Schnellreagens wurde in 1 ml aqua.dest. aufgelöst. Citratplasma (Natr.citr.3,28%;0,5 ad 5) wurde mit Diäthylbarbituratpuffer (p_H = 7,6) im Verhältnis 1 ad 20 ver-

dünnt. Davon wurden 0,2 ml in 0,2 ml des Schnellreagens (in einem Mikroreagenzgläschen im Wasserbad bei 37°C) pipettiert und nach 20 - 30" 0,1 ml m/40 $CaCl_2$-Lösung hinzugefügt. Die Zeit von der Zugabe der Calciumchloridlösung an bis zum Eintritt der Gerinnung wurde ermittelt.

Normalwerte: 34 - 37"

An einer Bezugskurve, die wir durch Testen verschiedener Normalplasmakonzentrationen (Verdünnungsreihe mit phys. Kochsalzlösung) gewannen, konnten wir den Faktor-V-Gehalt in % ablesen.(Abb.5).

11. Subaquale Blutungszeit nach MARX-RESSEL.

Mit dem Schnepper (Messerlänge 6 mm) wurde in das fest gefaßte, prall elastische Ohrläppchen von unten her gestochen und dieses in ein Becherglas mit destilliertem Wasser von Zimmertemperatur eingetaucht.
Die Blutungszeit wurde mit der Stoppuhr bestimmt.

Normalzeit: 2' - 5'; 5'- 6' Grenzwert; über 6' pathologisch.

12. Prüfung der Kapillarfragilität nach dem Prinzip von RUMPEL-LEEDE.

Mit einer Blutdruckmanschette wurde am Oberarm ein Druck von 100 mmHg erzeugt und 5 Min. gehalten.
In einem Kreis (r = 5cm) um einen Punkt in der Mitte der Ellenbeuge wurden eventuell auftretende punktförmige Hautblutungen gezählt.

Bis zu 2 2 Petechien gelten als normal (MARX).

13. Um in Fällen, wo mit verminderter Thrombinbildung gleichzeitig eine verminderte Plättchenzahl auftrat, ei-

ne Aussage machen zu können, ob zusätzlich eine Thrombozytendisfunktion vorliegt, bestimmten wir die Thrombinbildung bei verschiedenen Thrombozytenkonzentrationen.

Wir nahmen einer Normalperson 15 ml Blut als Citratblut (Natr. citr.3,28%; 0,5 ad 5) ab.
5 ml zentrifugierten wir 5 Min. bei 1000-1200 Umdrehungen zur Gewinnung eines thrombozytenreichen Plasmas, 10 ml mindestens 30-40 Min. bei 3000-4000 Umdrehungen um ein thrombocytenfreies Plasma zu erhalten.

Aus beiden stellten wir uns verschiedene Konzentrationen her und prüften die Thrombinbildung. Die Ergebnisse trugen wir in einer Kurve auf.

Wir führten dies bei 3 Personen durch und konnten hier also die Änderungen in der Thrombinbildung bei abnehmender Thrombozytenzahl, aber normaler Thrombozytenfunktion unter den von uns gewählten Bedingungen (gleichwertige Fibrinogenchargen) beobachten.
Zusätzlich untersuchten wir das Blut von Kranken mit Thrombopenien bzw. Thrombozythämie.

14. Um die Frage der Thrombozyten-Faktor-3-Abgabestörung noch näher zu untersuchen, stellten wir einen Thrombozyten-Umsetzungs-Versuch an, der Aufschlüsse darüber geben sollte, ob die Disfunktion auf eine Schädigung bzw. Strukturänderung der Plättchen selbst oder auf eine Hemmung derselben durch das Plasma zurückzuführen ist.

Zunächst sei das Prinzip des Thrombozytenwaschens erläutert:
Die Thrombozytenwäsche wird angewandt zur Gewinnung reiner Thrombozyten ohne anhaftendes Plasma. Dazu wird Sequestrenblut abgenommen (0,5 Sequestren ad 5) und bei

1000 Umdrehungen 5 Min. lang zentrifugiert. 1 ml des thrombozytenreichen Plasmas wurde mit 9 ml phys. Kochsalz-Lösung verdünnt und dann bei 3000-4000 Umdrehungen 5 Min. zentrifugiert (1.Waschung). Der Überstand wurde abgegossen, die am Boden sitzenden Thrombozyten, wenn nicht weitergewaschen werden soll, entweder in 1 ml NaCl oder 1 ml thrombozytenfreies Plasma aufgenommen und mit Hilfe eines Glasstabes aufgeschwemmt; oder zur 2.Wäsche mit 1 ml Sequestrenlösung 2%ig, und 9 ml phys. NaCl-Lösung vermischt und wieder zentrifugiert.
Es empfiehlt sich, nicht öfter als 2 mal zu waschen, weil sonst die Thrombozyten geschädigt werden können.

Bei dem Umsetzungsversuch wurde von einer Normalperson und einem Patienten gleicher Blutgruppe jeweils 5 ml Blut als Sequestrenblut und 5 ml als Citratblut abgenommen. Dann wurden die Thrombozyten von 1 ml Sequestrenplasma 1 mal gewaschen und in 1 ml phys. Kochsalz-Lösung aufgenommen. Nach dem Aufschütteln zählten wir die Thrombozyten und verdünnten anschliessend mit so viel phys. Kochsalz-Lösung, bis sie bei Patient und Normalperson annähernd gleich war. Von dieser Lösung nahmen wir 1 ml und fügten weitere 3 ml phys. NaCl-Lösung und 1 ml des inzwischen thrombozytenfrei zentrifugierten (30 Min. bei 3-4000 Umdrehungen) Citratplasmas hinzu, sodaß wir zu der herkömmlichen Verdünnung für den Thrombinbildungstest kamen.

Wir kombinierten:

1.Patiententhrombozyten in Patientenplasma
2.Patiententhrombozyten in Normalplasma
3.Normalthrombozyten in Normalplasma
4.Normalthrombozyten in Patientenplasma.

Wir untersuchten die Thrombinbildung nach 1 und nach 24 Stunden.

Diskussion:

Bei einem Plättchenfaktor-3-Mangel aufgrund einer Mißbildung der Plättchen selbst ohne Plasmahemmung war eine schlechte Thrombinbildung in den Kombinationsfällen 1 und 2, eine normale in den Fällen 3 und 4 zu erwarten.
Besteht jedoch eine Hemmung durch das Plasma ohne Schädigung der Thrombozyten, so mussten die Fälle 1 und 4 eine verminderte Thrombinbildung, die Fälle 3 und 2 jedoch eine normale bzw. verbesserte Thrombinbildung aufweisen.
Wir beschränkten uns auf 1 mal waschen, nachdem sonst die mechanischen Einflüsse auf die Thrombozyten zu gross sind.

15. Schließlich prüften wir noch, ob Harnstoff eine Hemmung in der Thrombinbildung verursacht.

Dazu lösten wir in thrombozytenfreiem Normalplasma (Citratplasma Natr.citr.3,28%; 0,5 ad 5) reinen Harnstoff auf und bestimmten die Thrombinbildung.
Wir stellten uns verschiedene Konzentrationen her und ließen den Harnstoff jeweils 1 bzw. 24 Stunden einwirken.

B)EXPERIMENTELLE ERGEBNISSE

I.Untersuchung der Thrombinbildung mit dem Thrombinbildungstest und des TEG bei Normalpersonen.

1.Thrombinbildungstest bei 30 Normalpersonen.

Zur Kontrolle wurden gleichzeitig die Thrombozytenzahl, die Thrombinzeit und der Quickwert bestimmt.
Zur Berechnung der Thrombineinheiten benötigten wir außerdem den Hämatokrit in %.

ZoB = Zeitpunkt der optimalen Thrombinbildung
R = Plasma-Recalcifizierungszeit

Ergebnisse siehe Tabelle S.20/21

Thrombin Einheiten/ml:

(siehe Abb.6)
Streuungsbreite:
34,80 - 92,56 E/ml Vollblut bei 148 800 - 304 800 Thrombozyten/cmm.
Mittelwert:
51,70 E/ml (das entspricht einer Gerinnungszeit von 14,5")

Zeitpunkt der optimalen Thrombinbildung:

(siehe Abb.7)
Streuungsbreite: 3' - 9'
Mittelwert: 6'

Ergebnisse bei 30 Normalpersonen

Name	schnellste Thrombinbildung µ/ml	ZoB	R	Thrombozyten-zahl	Thrombin-zeit	Blut-ung	Hämato-krit %
1.Sis	66,15	6'	2'29"	243 600	13,0"	100	37
2.Ger	52,02	3'	3'05"	148 800	14,3"	100	40
3.Hol	45,14	6'	2'52"	260 400	15,6"	100	42
4.Hub	41,76	6'	-	216 000	17,4"	95	42
5.Tor	80,37	3'	3'55"	265 200	13,9"	100	43
6.Hul	92,56	3'	1'55"	265 800	12,6"	100	43
7.Com	74,10	6'	-	204 000	12,0"	80	35
8.Sie	64,26	3'	2'12"	228 400	13,6"	100	37
9.Til	52,08	3'	3'56"	165 200	13,5"	100	44
10.Hin	53,76	6'	4'49"	201 600	14,6"	100	36
11.Bol	39,69	6'	-	269 800	14,2"	100	31
12.Wil	46,27	6'	4'09"	304 800	13,6"	100	43
13.Wei	51,84	3'	4'31"	235 200	14,0"	100	36
14.Bec	46,80	6'	3'52"	228 600	14,7"	100	40
15.Mar	36,66	9'	-	260 400	14,5"	100	33

Name	schnellste Thrombinbildung			Thrombozytenzahl	Thrombinzeit	Quickwert %	Hämatokrit %
	E/ml	ZoB	R				
16.Kreu	44,46	6'	3'27"	172 000	13,5"	100	43
17.Ren	42,12	6'	2'10"	246 000	13,0"	100	46
18.Mak	36,66	6'	3'27"	172 800	12,8"	100	54
19.Mur	45,36	6'	-	273 600	14,8"	100	37
20.Kra	36,00	9'	5'00"	216 00	13,0"	100	50
21. ir	44,64	6'	1'4-"	[illegible]	[illegible]"	[illegible]	[illegible]
22.Ing	[illegible]	[illegible]	1'31"	253 200	12,0"	100	31[xx]
23.Mos	46,08	3'	3'38"	174 000	14,0"	100	36
24.Ure	42,42	6'	2'57"	100 800	14,5"	100	4
25.Wen	38,88	9'	2'30"	241 200	14,2"	100	46
26.Kuf	38,43	3'	3'23"	213 600	13,7"	80	39
27.Sil	37,26	3'	1'30"	265 200	12,5"	100	46
28.Ott	44,00	6'	1'52"	196 800	12,0"	100	26[xx]
29.Bla	34,80	9'	4'42"	162 800	12,0"	100	42
30.Dr	36,60	6'	4'80"	234 600	13,5"	100	39

[xx] sonst keine patholo ischen Werte

Plasma-Recalcifizierungszeit:

(siehe Abb.8)

Streuungsbreite: 1'23" - 5'
Mittelwert: 3'25"

Thrombozytenzahl:

Streuungsbreite: 148 800 - 304 800
Mittelwert: 224 393

Thrombinzeit:

Streuungsbreite: 12" - 17,4"
Mittelwert: 13,5"

Quickwert:

Streuungsbreite: 80 - 100%
Mittelwert: 98,5%

Hämatokrit:

Streuungsbreite: bei Männern 40 - 50%
bei Frauen 35 - 45%
Mittelwert bei unseren Versuchspersonen: 42%

2. Thrombelastographie bei 20 Normalpersonen.

(Wie bereits angegeben, wurde Citratblut verwendet).

r = Reaktionszeit
k_1 = Zeit vom Ende der Reaktionszeit bis zu einer Kurvenverbreiterung von 20 mm.
m_a = maximale Kurvenverbreiterung in mm
m_ℓ = Thrombuselastizitätswert

Fall	r	k_1	m_a	m_ε
1	7,5'	6,5'	48	92
2	5,5'	6,5'	4o	67
3	7,0'	5,0'	46	85
4	4,0'	8,0'	41	69
5	4,0'	3,0'	56	127
6	4,0'	7,5'	43	75
7	6,0'	5,5'	43	75
8	5,0'	6,0'	37	59
9	5,0'	6,0'	38	61
1o	4,5'	4,5'	45	82
11	6,0'	8,5'	32	47
12	6,0'	4,5'	46	85
13	4,0'	3,0'	56	127
14	6,5'	3,5'	56	127
15	6.0'	5,5'	40	67
16	5,0'	5,0'	50	100
17	5,0'	2,5'	56	127
18	4,0'	4,5'	48	92
19	8,0'	7,5'	41	69
2o	8,0'	6,5'	45	82

r:

Streuungsbreite: 4,0' - 8,0'
Mittelwert: 6'

K_1:

Streuungsbreite: 2,5' - 8,5'
Mittelwert: 5,2'

m_a:

Streuungsbreite: 32 - 56
Mittelwert: 45

m_ξ:

Streuungsbreite: 47 - 127
Mittelwert: 75

(Die Ergebnisse sind nicht mit der Originalmethode von HARTERT zu vergleichen, da andere Abnahmetechnik!)

II. Untersuchung der Thrombinbildung und des TEG bei chronischer und akuter Niereninsuffizienz.

E/ml = Einheiten Thrombin/ml Vollblut
ZoB = Zeitpunkt der optimalen Thrombinbildung
R = Plasmarecalzifizierungszeit
r = Reaktionszeit
k_1 = Zeit vom Ende der Reaktionszeit bis zu einer Kurvenverbreiterung von 20 mm.
m_a = maximale Kurvenverbreiterung
m_ξ = Thrombuselastizitätswert
RN = Reststickstoff in mg%
Bl = manifeste Blutungen
L = Leberbeteiligung (als "Indikator" für eine Leberschädigung nahmen wir außer dem gesamten klinischen Befund die Erhöhung der Transaminasewerte).

1. Untersuchungen bei chronischer Pyelonephritis (11 Fälle).

Ergebnisse siehe Tabelle S. 25

Von den 11 Fällen waren 9 in der Thrombinbildung pathologisch, einer grenzwertig und einer normal. Blutungen traten nur in 3 Fällen auf, von denen 2 auffallend schlech-

Ergebnisse bei chronischer Iyelonephritis

Name	schnellste Thrombinbildung E/ml	ZoB	R	Thrombozytenzahl	Thrombinzeit	Quickwert %	Hämatokrit %
1.Leit RN= 52,6	95,04	15'	-	190 800	17,0"	100	34
2.Esp RN= 70,5	20,28	6'	2'00"	156 400	14,5"	100	48
3.Age RN= 70,8 Bl	3,96	6'	3'00"	39 600	19,0"	54	56
4.Hin RN= 79,0	18,22	6'	3'09"	185 600	16,0"	100	32
5.Giers RN= 97,0 Bl	25,55	3'	2'36"	135 600	14,0"	100	29
6.Fri RN=100,0	19,24	6'	2'34"	61 200	14,5"	51	24
7.Die RN=122,4	27,12	15'	-	110 400	14,6"	100	18
8.Wag RN=153,0 Bl	7,47	9'	-	166 800	14,0"	49	17
9.Schr RN=154,0	2,79	3'	6'47"	247 200	14,0"	100	7
10.Kust RN=167,0	20,70	6'	2'00"	222 000	13,0"	100	31
11.Hes RN= 95,0 l(Hepatitis)	30,64	6'	2'08	116 400	17,0"	100	24

te Coagulationswerte zeigten.
Eine Abhängigkeit vom RN konnte nicht ermittelt werden, (Abb.9), ebenso wenig eine Parallelität zu Thrombozytenzahl, Thrombinzeit und Quickwert. Der Zeitpunkt der optimalen Thrombinbildung lag bis auf 2 Fälle im Bereich der Norm, ebenso die Plasmarecalzifizierungszeit.
Die Plättchenzahl war in 5 Fällen vermindert.
Der Quickwert war in 3 Fällen (ohne Leberbeteiligung) erniedrigt.
Die Thrombinzeit war in 2 Fällen verlängert.
Der Hämatokrit war in 6 Fällen erheblich unter der Norm, in einem Fall erhöht.

Thrombelastogrammergebnisse:

Name	r	k_1	m_a	m_ξ
1.Esp RN= 70,5	4,5'	7,0'	41	69
2.Age RN= 70,8	4,0'	11,5'	33	49
3.Hin RN= 79,0	4,5'	2,5'	55 auf31	122 nach 2 Std.
4.Pri RN=100,0	4,5'	2,0'	48	92
5.Wag RN=153,0	2,5'	1,5'	58	138
6.Schr RN=154,0	5,5'	4,8'	20	25

Im TEG ließen sich keine pathologischen Befunde nachweisen bis auf einen verlängerten k_1-Wert und einen Fall schnell einsetzender Fibrinolyse.
In 2 Fällen war m_a und damit m_ξ grenzwertig im Sinne einer Hyperfibrinogenämie.

2.Untersuchungen bei 5 Fällen von chronischer Glomerulonephritis.

Ergebnisse siehe Tabelle S. 28

Die Thrombinbildung war in einem Fall mäßig, in 2 Fällen stark vermindert - davon zeigte einer Blutungen. Der ZoB und die Recalcifizierungszeit war in 2 Fällen grenzwertig, aber noch im Bereich der normalen Streuungsbreite.Die Thrombozytenzahl war in einem Falle vermindert, die Thrombinzeit in einem Falle grenzwertig, die Quickwerte fanden sich normal, während der Hämatokrit in drei Fällen als grob vermindert angesehen werden mußte.

Ein Zusammenhang zwischen Reststickstoffmenge und Thrombinbildung fand sich auch hier nicht,
dagegen liesse sich eine Parallele zwischen Thrombinbildung und Thrombozytenzahl ziehen, was wir aber bei der geringen Zahl von Fällen nicht überbewerten wollten.

TEG-Ergebnisse:

Name	r	k_1	m_a	m_ξ
1.Haf RN=150	3,5'	2'	54	117
			auf 31 nach 2 Stunden	
2.Neu RN=200	2,0'	2'	59	144

R und k_1 waren im Bereich der Norm,
m_a und m_ξ mehr oder minder in Richtung Hyperfibrinogenämie verschoben. Außerdem zeigte Fall 1 eine beachtliche Fibrinolyse.

Ergebnisse bei chronischer Glomerulonephritis

Name	schnellste Thrombinbildung E/ml	ZoB	R	Thrombozytenzahl	Thrombinzeit	Quickwert %	Hämatokrit %
1.Krei RN= 84	4,80	6'	3'27"	156 400	14,5"	100	20
2.Haf RN=150 Bl	7,29	3'	4'35"	106 800	13,0"	100	14
3.Jet RN=152	29,64	9'	2'35"	135 600	13,0"	80	48
4.Gie RN=175	47,52	9'	4'43"	162 000	12,0"	100	12
5.Neu RN=200	46,17	6'	2'21"	285 600	18,0"	100	14

3. Untersuchungen bei einem Fall von akuter Glomerulonephritis.

Ergebnisse siehe Tabelle S. 30

Bei normaler Thrombozytenzahl, normalem Quickwert, Hämatokrit und normaler Thrombinzeit fanden wir eine verminderte Thrombinbildung, wobei R und ZoB im Bereich der Norm lagen.

4. Untersuchungen bei 2 Fällen mit Kimmelstiel-Wilson.

Ergebnisse siehe Tabelle S. 30

Die Thrombinbildung war in einem Falle erheblich vermindert, im anderen an der untersten Grenze der Norm. Die Thrombozytenzahl war in letzterem Falle stark gesenkt, im ersteren grenzwertig. Die anderen Werte waren normal.

Ergebnisse im TEG:

Name	r	k_1	m_a	m_ξ
1.Schl RN= 52,8	2,5'	2,5'	64	178
2.Kre RN= 61,2	4,5	2,5	56	127

r und k_1 waren in beiden Fällen etwas verkürzt, m_a verbreitert, was wieder auf eine Hyperfibrinogenämie hindeutet. Dabei war die Thrombelastizität in Fall 2 kleiner als in Fall 1, was auf die geringe Thrombozytenzahl zurückzuführen war.

Ergebnisse bei akuter Glomerulonephritis

Name	schnellste Thrombinbildung E/ml	ZoB	R	Thrombozytenzahl	Thrombinzeit	Quickwert %	Hämatokrit %
Sta RN=150	18,00	6'	1'40"	165 600	14,0"	100	40

Ergebnisse bei Zimmelstiel-Wilson-Patienten

Name	schnellste Thrombinbildung E/ml	ZoB	R	Thrombozytenzahl	Thrombinzeit	Quickwert %	Hämatokrit %
1.Schl RN=52,8	10,80	6'	3'13"	139 200	14,5"	100	40
2.Kre RN=61,2 Bl	35,19	9'	1'32"	68 400	13,0"	100	31

5.Untersuchungen in 3 Fällen mit pyelonephrotischer Schrumpfniere.

Ergebnisse siehe Tabelle S. 32

Die Thrombinbildung war in allen drei Fällen vermindert, wobei sich keine Parallele zum RN oder zur Thrombozytenzahl ziehen ließ. Zweimal traten Blutungen auf. Die Thrombinzeit war in einem Fall vermindert, ebenso der Hämatokrit.

TzG-Ergebnisse:

Name	r	k_1	m_a	m_z
1.Kro RN=25,0	3'	8,0'	37	59
2.Schn RN=72,5	3'	1,5'	56	127

r war etwas verkürzt, k_1 einmal verkürzt und einmal an der oberen Grenze der Norm, m_a und m_z einmal im Sinne einer HyperfibrinogenÄmie verändert.

6.Untersuchungen bei 3 Fällen mit Cystennieren.

LC = Lebercysten

Ergebnisse siehe Tabelle S. 32

Die Thrombinbildung war in zwei Fällen vermindert und in einem normal. ZoB war in einem Fall verlängert. Die Thrombozytenzahl zeigte sich stets normal, ebenso die Thrombinzeit und der Quickwert. Der Hämatokrit war einmal leicht und einmal erheblich erniedrigt. Makroskopische Blutungen traten nicht auf.

Ergebnisse bei pyelonephritischer Schrumpfniere.

Name	schnellste Thrombinbildung E/ml	ZoB	R	Thrombozytenzahl	Thrombinzeit	Quickwert %	Hämatokrit %
1.Kro RN=25,0	18,00	15'	-	153 600	19,0"	100	50
2.Schn RN=72,5	1,98	3'	2'43"	345 600	14,0"	100	34
3.Wol RN=96,0	31,92	9'	3'05"	168 000	14,5"	100	24

Ergebnisse bei Cystenniere.

Name	schnellste Thrombinbildung E/ml	ZoB	R	Thrombozytenzahl	Thrombinzeit	Quickwert %	Hämatokrit %
1.Ulm RN=112 LC	20,70	3'	1'24"	182 400	15,0"	90	51
2.Bar RN=145 LC	32,40	12'	-	195 600	15,7"	100	10
3.Atz RN=257	39,06	6'	4'17"	162 000	14,7"	100	38

TEG-Ergebnisse:

Name	r	k_1	m_a	m_ξ
1.Ulm RN=112	10'	8,5'	36	56
2.Bar RN=145	4'	4,0'	48	92

Bis auf einen verlängerten r-Wert lagen alle Werte innerhalb der Norm.

7.Untersuchungen in einem Fall mit Periarteriitis nodosa und erhöhten RN.

Ergebnisse siehe Tabelle S.34

TEG-Ergebnis:

Name	r	k_1	m_a	m_t
Bra RN=153	3'	2,5'	46	85

Außer der verminderten Thrombinbildung und dem niedrigen Hämatokrit waren alle Werte normal.

8.Untersuchungen in einem Fall mit sekundärer Amyloidniere bei Mucoviscidose.

Ergebnisse siehe Tabelle S. 34

Auch hier fand sich eine Thrombinbildungsverminderung, die Plättchenzahl war erhöht.

Ergebnisse bei Periarteriitis nodosa und erhöhten RN.

Name	schnellste Thrombinbildung E/ml	ZoB	R	Thrombozytenzahl	Thrombinzeit	Quickwert %	Hämatokrit %
Bra RN=153,0 Bl	22,80	9'	4'40"	158 600	100	24	

Ergebnisse bei sekundärer Amyloidniere

Name	schnellste Thrombinbildung E/ml	ZoB	R	Thrombozytenzahl	Thrombinzeit	Quickwert %	Hämatokrit %
Gün RN= 56,8	21,12	3'	5'02"	447 600	15,0"	100	34

9. Untersuchungen in einem Fall von Morbus Waldenström.

Ergebnisse siehe Tabelle S. 37

TEG-Ergebnis:

Name	r	k_1	m_a	m_α
Man RN=60	3,5'	7,5'	38	61

Es fanden sich außer einem vermindertem Hämatokrit und einer verminderten Thrombinbildung keine pathologischen werte, die Thrombinzeit ist grenzwertig.

10. Untersuchungen in 4 Fällen mit akutem Nierenversagen.

Ergebnisse und Art des Nierenversagens siehe Tab.S. 36

Fall 1 zeigte durchwegs normale Werte. In den anderen 3 Fällen fanden wir neben einer verminderten Thrombinbildung eine verminderte Thrombozytenzahl, zweimal grenzwertige ZoB und R, zweimal eine verminderte Thrombinzeit und Quickwert und einen niedrigen Hämatokrit-Wert.

11. Untersuchungen bei 2 Fällen mit plötzlich auftretenden Nierenblutungen ohne erhöhten Reststickstoff.

Ergebnisse siehe Tabelle S. 37

Beide Patienten zeigten völlig normale Werte. Lediglich eine erhöhte Thrombozytenzahl in Fall 2 war auffallend.

Ergebnisse bei akutem Nierenversagen

Name	schnellste Thrombinbildung E/ml	ZoB	R	Thrombozytenzahl	Thrombinzeit	Quickwert %	Hämatokrit %
1;Sae RN= 61 Zustand nach Hepatitis und allg.Sepsis Diabetes m.	35,28	3'	1'21"	364 800	13,0"	100	44
2;Rap RN=100 Seifen- abort	15,84	6'	5'35"	78 000	21,1"	53	34
3;Scha RN=100 akutes Nie- renversagen nach Appendek- tomie	26,04	9'	3'32"	106 800	14,5"	100	38
4;Tor RN=145 Bl Ulcus hep.	7,47	9'	5'18"	146 400	15,2"	50	17

Ergebnisse bei Morbus Waldenström.

Name	schnellste Thrombinbildung			Thrombo-zyten-zahl	Thrombin-zeit	Quick-wert %	Hämato-krit %
	E/ml	ZoB	R				
Man RN=60	23,43	6'	-	213 600	17,0"	85	29

Ergebnisse bei plötzlich auftretenden Nierenblutungen ohne erhöhten RN.

Name	schnellste Thrombinbildung			Thrombo-zyten-zahl	Thrombin-zeit	Quick-wert %	Hämato-krit %
	E/ml	ZoB	R				
1.Hoc	41,60	6'	4'51"	358 800	15,2"	83	40
2.Seif	45,54	3'	2'04"	487 200	15,0"	100	34

III. Thrombinbildungstest unter Zusatz von Tachostyptan in verschiedener Konzentration.

1. Bei 9 Normalpersonen.

Zum Vergleich geben wir die ohne Tachostyptanzusatz gebildeten Thrombineinheiten pro ml an.

a) Thrombinbildung bei Zugabe von 1/100 ml Tachostyptan zu 1 ml Plasma.

Ergebnisse siehe Tabelle S. 39

Wir bekamen 7 mal eine erhöhte Thrombinbildung, einmal blieb sie unverändert. Einmal wurde sie etwas geringer. In 3 Fällen wurde die obere Grenze der Norm überschritten. Der ZoB war 5 mal vorverlegt, 4 mal gleich, die Recalcifizierungszeit war in jedem Falle beschleunigt. Im Durchschnitt wurden 23,68 Thrombin E/ml mehr gebildet, der ZoB war um 2,3' vorverlegt und R um rund 1' verkürzt.
(Siehe auch Abb.10).

b) Thrombinbildung bei Zugabe von 1/1000 ml Tachostyptan zu 1 ml Plasma.

Ergebnisse siehe Tabelle S. 40

Auch bei der geringeren Zugabe des Faktor-3-Ersatzes zeigte sich eine Erhöhung der Thrombinbildung (1 Wert lag über der oberen Normgrenze) und eine Verkürzung des gesamten Gerinnungsablaufes.
Es wurden im Durchschnitt 14,93 E/ml (also 8,75 E/ml Thrombin weniger als bei Zugabe von 1/100 ml Tachostyptan) mehr gebildet, während der ZoB um 3' und R um 41,9% beschleunigt waren. (Siehe Abb.11).

Thrombinbildung bei Zugabe von 1/100 ml Tachostyptan zu 1 ml Plasma bei Normalpersonen.

Name	schnellste Thrombinbildung o.T. E/ml	ZoB	R	schnellste Thrombinbildung m.T. E/ml	ZoB	R
1.Bla	34,80	9'	4'42"	50,46	3'	1'3[illegible]"
2.Sil	38,43	3'	2'26"	53,07	3'	2'36"
3.Wir	44,64	6'	1'44"	59,28	3'	1'54"
4.Kra	36,00	9'	5'00"	93,00	3'	2'49"
5.Kreu	42,75	6'	3'27"	42,75	6'	2'01"
6.Bec	46,80	6'	3'52"	62,20	3'	2'34"
7.Til	52,08	3'	3'56"	52,08	3'	3'18"
8.Gro	66,15	6'	2'29"	120,96	3'	1'31"
9.Nor	80,37	3'	3'05"	140,32	3'	3'09"

Thrombinbildung bei Zugabe von 1/1000ml Tachostyptan zu 1 ml Plasma bei Normalpersonen.

Name	schnellste Thrombinbildung ohne Tachostyptan			schnellste Thrombinbildung mit Tachostyptan		
	E/ml	ZoB	R	E/ml	ZoB	R
1.Dr	36,60	6'	4'08"	53,07	3'	2'46"
2.Bre	42,48	6'	2'57"	51,33	3'	2'06"
3.Mark	36,66	6'	3'27"	33,84	3'	2'55"
4.Wil	46,27	6'	4'09"	58,14	3'	3'20"
5.Sig	64,26	3'	2'16"	104,65	3'	2'22"

2.Bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

a) Thrombinbildung bei Zugabe von 1/1oo ml Tachostyptan zu 1 ml Plasma.

Ergebnisse siehe Tabelle S. 42

Bei den 7 Patienten mit herabgesetzter Thrombinbildung wurde diese in allen Fällen verbessert, sodaß, bis auf einen Fall, Normalwerte erreicht werden konnten, in 3 Fällen die obere Grenze der Norm sogar überschritten wurde.
Die Verbesserung betrug im Durchschnitt etwa 63,7 E/ml, das sind 4o E/ml mehr als bei den entsprechenden Normalpersonen. Der ZoB und die Recalcifizierungszeit wurden ebenfalls verkürzt. (Siehe Abb.12).

b) Thrombinbildung bei Zugabe von 1/1ooo ml Tachostyptan zu 1 ml Plasma.

Ergebnisse siehe Tabelle S. 43

Bei den 1o Fällen mit verminderter Thrombinbildung fanden wir nach 1/1ooo ml Tachostyptanzugabe wiederum eine Verbesserung.
Es wurden im Durchschnitt 34,32 E/ml Thrombin mehr gebildet, also rund 3o E/ml weniger als bei Zugabe von 1/1oo ml Tachostyptan.
Die Norm wurde wieder, bis auf einen Fall erreicht, aber nicht überschritten. ZoB waren verkürzt.
(Siehe Abb.13)

Thrombinbildung bei Zugabe von 1/100 ml Tachostyptan zu 1 ml Plasma bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Name		schnellste Thrombinbildung ohne Tachostyptan E/ml	ZoB	R	schnellste Thrombinbildung mit Tachostyptan E/ml	ZoB	R
1.Wag RN=153,0	chronische Pyelonephritis	7,47	9'	-	92,13	sof.	-
2.Die RN=122,4	chronische Pyelonephritis	27,12	15'	-	56,58	sof.	-
3-Age RN= 70,8	chronische Pyelonephritis	3,96	6'	3'00"	25,08	6'	2'56"
4.Schn RN= 72,5	Schrumpf-niere	1,98	3'	2'43"	99,00	sof.	1'14"
5.Bar RN=145,0	Cysten-niere	32,40	12'	-	59,40	3'	3'20"
6,Bra RN=153,0	Periarteriitis	22,80	9'	4'40"	125,40	3'	3'25"
7.Man RN= 80,0	Morbus Waldenström	23,43	6'	-	106,50	3'	1'49"

Thrombinbildung bei Zugabe von 1/1000 ml Tachostyptan zu 1 ml Plasma bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Name		schnellste Thrombinbildung ohne Tachostyptan E/ml	ZoB	R	schnellste Thrombinbildung mit Tachostyptan E/ml	ZoB	R
1.Esp RN= 70,5	chronische Pyelonephritis	20,28	6'	2'00"	65,52	sof.	2'11"
2.Hin RN= 79,0	chronische Pyelonephritis	18,22	6'	4'09"	46,52	sof.	1'28"
3.Pri RN=100,0	chronische Pyelonephritis	19,24	6'	2'34"	43,32	sof.	2'08"
4.Schr RN=154,0	chronische Pyelonephritis	2,79	3'	6'47"	60,22	3'	3'33"
5.Ber RN=145,0	Cysten-niere	9,00	9'	3'24"	20,25	6'	2'43"
6.Ulm RN=112,0	Cysten-niere	20,70	3'	1'21"	57,96	sof.	1'12"
7.Bra RN=153,0	Periarteriitis nodosa	22,80	9'	4'40"	45,60	3'	2'43"
8.Benl RN= 52,0	M.Kimmel-stiel-Wilson	10,80	6'	3'13"	39,60	3'	2'48"
9.Scha RN=100,0	akutes Nierenversagen	26,04	9'	3'32"	63,24	sof.	2'44"
10.Rap RN=100,0	Seiten-abort	15,84	6'	5'35"	67,32	sof.	3'15"

IV. Thrombinbildung nach Injektion von Tachostyptan.

Wir untersuchten 3 Personen:
eine Normalperson, einen Patienten mit Thrombopenie und einen mit Thrombozythämie. (Siehe Abb.14).

Ergebnisse siehe Tabelle S. 45

Bei den Fällen mit einer Thrombopenie bzw. Thrombocytose fanden wir im Leerwert pathologische Werte. Nach der Injektion stieg die Thrombinbildung sofort zu einem Maximum an, sodaß Normalwerte, bzw. ein Wert über der Norm, erreicht wurden, um dann wieder abzufallen. Dabei war nach 2 Stunden bei der Normalperson noch eine überhöhte Thrombinbildung, bei den pathologischen Fällen eine normale und eine pathologische Thrombinbildung nachzuweisen. Der Ausgangswert wurde im Falle 2 und 3 nach 4 Stunden, im Fall 1 nach 6 Stunden wieder erreicht.

V. Prüfung der Vorphase mittels des Thromboplastingenerationstests und der Faktor-V-Bestimmung.

Zusätzlich wurde die Thrombozytenzahl, die Prothrombinbildung nach RIEBEN-SCHULTZE, der Quickwert und die Thrombinzeit bestimmt und die subaquale Blutungszeit samt der Kapillarfragilität untersucht. Zum Vergleich wird auch die Thrombinbildung angegeben.

Ergebnisse siehe Tabelle S. 46 - 48

Der besseren Übersicht wegen nehmen wir die Thrombozytenzahl, den Quickwert und die Thrombinzeit nicht in die Tabelle auf, da sie sich in den normalen Grenzen bewegten.

Rieb. = Rieben-Schultze-Wert
Blu-Z = Blutungszeit
RL = Rumpel-Leede
RR = Blutdruck

Thrombinbildung nach Injektion von Tachostyptan.

	1.Sec Thrombozytenzahl: 220 800			2.Frim Thrombozytenzahl: 7 200			3.Ker Thrombozytenzahl: 469 000		
	E/ml	ZoB	R	E/ml	ZoB	R	E/ml	ZoB	R
Leerwert	37,80	12'	4'53"	1,95	9'	7'55"	18,63	9'	4'08"
10 Min. post inj.	176,40	6'	2'26"	48,75	9'	4'22"	49.68	6'	2'15"
2 Stunden post inj.	108,00	9'	3'03"	3,90	9'	6'05"	31,15	9'	2'11"
4 Stunden post inj.	41,40	12'	4'08"	1,95	9'	8'20"	18,40	9'	3'25"
6 Stunden post inj.	37,80	9'	4'25"	-	-	-	-	-	-

Prüfung der Vorphase bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Name	schnellste Thrombinbildung ../ml	Quick %	Biggs-Test	Fakt-V %	Blu-Z	RL
1.Hin RN= 67,C RR=23C/135 chron. Pyelonephritis	18,36	40	normal:11,C" Serum :11,C" Plasma:1[illegible],2" EDTA :3C,C"	-	-	-
2.Hes RN= 95,C RR=110/8C chron.Pyelonephritis	29,64	30	normal:11,C" Serum :1C,5" Plasma:13,5" EDTA :45,C"	-	-	-
3,Schr RN=154,C RR=16C/1C5 chron.Pyelonephritis	5,58	62	normal:11,C" Serum :12,5" Plasma:6[illegible],C" EDTA :2[illegible],C"	10C	4'47"	Ø
4.Kus RN=167,C RR=11C/85 chron.Pyelonephritis	2C,70	4C	normal:11,C" Serum :[illegible],C" Plasma:11,C" EDTA :1[illegible],C"	-	5'2[illegible]"	-
5.Scan RN= 72,5 RR=19C/13C pyelonephrotische Schrumpfniere	1,9[illegible]	1[illegible]C	normal:1[illegible],C" Serum :16,5" Plasma:17,5" EDTA :16,5"	-	5'C[illegible]"	Ø

Name	schnellste Thrombinbildung E/ml	Rieb %	Quicks-Test	Prokt-V %	Blu-G	RL
6.Wol RN= 91,0 RR=200/140 pyelonephr.Schrumpfniere	34,92	25	normal:11,0" Serum :17,5" Plasma:34,0" PTA :20,0"	-	über 15 '	-
7.Krei RN= 84,0 RR=140/90 chronische Glomerulo-nephritis	7,20	65	normal:16,0" Serum :17,0" Plasma:17,0" PTA :16,0"	-	über 15'	Ø
8.Gie RN= 97,0 RR=170/190 chronische Glomerulo-nephritis	25,43	75	normal:18,0" Serum: 18,5" Plasma:17,0" PTA :16,0"	-	4'20"	Ø
9.Naf RN=150,0 RR=190/110 chronische Glomer lo-ne Fritis	4,80	56	normal:12,5" Serum :14,0" Plasma:13,0" PTA :14,0"	100	7'47"	15
10.Gün RN= 56,8 RR=110/70 sek.Amyloidniere	25,70	78	normal:11,0" Serum :12,5" Plasma:12,5" PTA :11,0"	-	blutet nicht	Ø

Name	schnellste Thrombinbildung E/ml	Rieb %	Biggs-Test	Fakt-V %	Blu-Z	RL
11.Ulm RN=112,0 RR= - Cystenniere	20,70	100	normal:15,5" Serum :15,7" Plasma:14,0" PTA :14,0"	-	-	-
12.Bra RN= 96,0 RR=220/150 Periarteriitis nodosa	30,96	75	normal:18,0" Serum :16,3" Plasma:16,0" PTA :16,0"	-	4'30"	18
13.Kre RN= 76,5 RR=200/130 M.Kimmelstiel- Wilson	35,19	100	normal:15,6" Serum :15,2" Plasma:12,5" PTA :14,0"	100	-	-
14.Sae RN= 61,0 RR=185/95 akutes Nierenversagen	35,28	80	normal:15,6" Serum :15,5" Plasma:13,0" PTA :13,5"	100	2'00"	-
15.Tor RN=145,0 RR= - akutes Nierenversagen	7,47	78	normal:13,0" Serum :32,6" Plasma:12,0" PTA :19,0"	100	- grösser 22	

Wir fanden in 13 Fällen mit verminderter Thrombinbildung 5 mal pathologische Biggs-Test-Ergebnisse. Davon war 3 mal bei chronischer Pyelonephritis eine Veränderung sowohl im Plasma-Biggs-Test als auch im PTA-Biggs-Test-Ansatz aufgezeichnet, einmal bei akutem Nierenversagen eine Veränderung im Serum-Biggs-Test und PTA-Biggs-Test. Bei pyelonephrotischer Schrumpfniere fiel der Biggs-Test einmal im gesamten pathologisch aus.

Der Faktor-V betrug in 5 untersuchten Fällen stets 100%, wobei einmal eine starke Verlängerung im Plasma-Biggs-Test vorlag.

Die Prothrombinbildung nach RIEBEN-SCHULTZE ergab 6 mal eine Verminderung des Prothrombinspiegels.

Die in 10 Fällen untersuchte subaquale Blutungszeit war 3 mal verlängert (pyelonephrotische Schrumpfniere und chronische Glomerulonephritis).

Die Prüfung der Kapillarfragilität ergab in einem von acht Fällen ein pathologisches Ergebnis mit über 22 Petechien.

VI. Untersuchung der Thrombinbildung bei verschiedenen Thrombozytenkonzentrationen.

1. Thrombinbildung bei abnehmender Thrombozytenzahl durch Verdünnung mit thrombozytenfreiem Citratplasma bei 3 Normalpersonen.

(siehe Abb.15).

Die angegebene Thrombozytenzahl bezieht sich jeweils auf 1 cmm Plasma.

a) Mur

Thrombozyten-zahl	schnellste Thrombinbildung		
	E/ml	ZoB	R
588 000	47,25	9'	4'39"
558 600	39,69	6'	4'20"
529 200	35,91	9'	4'20"
470 400	32,23	9'	4'51"
297 500	26,46	9'	4'16"
147 000	24,57	9'	5'40"
29 325	22,68	6'	5'00"
9 775	22,68	6'	4'20"
4 887	5,60	6'	4'20"
0	1,89	9'	5'00"

b) Mag

Thrombozyten-zahl	schnellste Thrombinbildung		
	E/ml	ZoB	R
403 200	44,16	6'	3'57"
383 040	38,40	3'	2'48"
362 800	36,48	3'	3'58"
322 560	34,56	3'	3'51"
201 600	32,64	3'	3'48"
100 800	23,04	3'	4'21"
50 400	23,04	3'	5'41"
25 200	21,12	6'	4'34"
12 600	9,60	6'	4'13"
6 300	5,76	6'	5'57"
3 150	5,76	3'	4'10"
1 575	3,84	3'	4'56"
0	1,92	6'	5'25"

c) Bec

Thrombozyten-zahl	schnellste Thrombinbildung		
	E/ml	ZoB	R
418 800	39,60	6'	2'54"
397 860	41,40	3'	3'17"
335 040	32,40	3'	3'13"
209 400	32,40	3'	3'00"
104 700	28,80	3'	3'52"
52 350	25,20	3'	4'11"
26 175	15,60	3'	4'42"
13 088	12,60	3'	2'53"
6 544	7,20	3'	4'42"
3 272	5,40	3'	4'42"
1 636	3,60	3'	3'13"
0	1,80	6'	4'52"

Wir beobachteten bei allen 3 Fällen einen zunächst gleichmäßigen Abfall der Thrombinbildung bei abnehmender Thrombozytenzahl. Dann kam ein Punkt, wo die Thrombinbildung sprunghaft schlechter wurde.
Bei Fall A) lag er bei 9 775 - 4 887 Thrombozyten/cmm Plasma, bei B) zwischen 25 200 - 12 600 Thrombozyten pro cmm Plasma und bei C) um 26 175 - 13 088 Thrombozyten/cmm Plasma.
Der ZoB und die Recalcifizierungszeit schwankten stark, werden aber im Endeffekt doch hinausgeschoben bzw. verlängert.

2. Untersuchung der Thrombinbildung bei Patienten mit einer Thrombopenie.

(Siehe Abb.16).
Die Thrombinzeit und der Quickwert waren in allen Fällen normal. Die Thrombozytenzahl bezieht sich auf 1 cmm Citratblut.

Name	Thrombozyten-zahl	schnellste Thrombinbildung		
		E/ml	ZoB	R
1.Lin	7 200	1,89	12'	-
2.Bab	7 200	4,68	12'	4'31"
3.Schn	10 800	26,91	6'	3'04"
4.Lin	13 200	27,52	6'	3'27"
5.Rei	92 400	29,48	6'	-
6.Auf	94 800	15,75	9'	3'22"
7.Thr	112 500	1,80	sof.	9'00"
8.Lor	129 600	28,50	12'	-
9.Glu	142 000	29,76	6'	2'40"
10.Auf	164 400	38,25	6'	2'00"

Im Gegensatz zu den bei Normalpersonen erhaltenen Werten ließ sich bei Thrombopenien kein kontinuierlicher Anstieg in der Thrombinbildung bei höherer Konzentration der Thrombozyten nachweisen.

3.Untersuchung der Thrombinbildung bei Patienten mit einer Thrombocythämie.

(Siehe Abb.17).

Thrombinzeit und Quickwert waren normal; in Fall 1 und 2 betrug der Quickwert 56%.

Die Thrombozytenzahl ist pro cmm Citratblut angegeben.

Name	Thrombozyten-zahl	schnellste Thrombinbildung		
		E/ml	ZoB	R
1.Kles	2 000 000	59,22	6'	-
2.Kles	1 224 000	31,50	3'	3'11"
3.Mar	1 104 000	55,89	6'	1'35"
4.Ras	852 000	24,78	3'	3'50"
5.Ras	624 000	33,06	3'	2'48"

Zweimal war die Thrombinbildung pathologisch (einmal bei normalem Quickwert.).

VII. Umsetzungsversuche.

1. Umsetzen der Thrombozyten einer Patientin mit chronischer Glomerulonephritis in Normalplasma und von normalen Thrombozyten in Patientenplasma.

Thrombozytenzahl/ml Lösung: 105 600
Pat.= Patient
Norm= Normal

Ergebnisse: siehe Tabelle S. 54

Wir fanden, daß Pat-Thrombozyten in Norm-Plasma gebracht, nach 1 Stunde zwar eine normale Thrombinbildung bewirkten, die jedoch nicht der der Normal-Thrombozyten entsprach. Dies war jedoch nach 24 Stunden der Fall.
Die Normal-Thrombozyten bewirkten in Patientenplasma wohl auch eine normale Thrombinbildung, die jedoch nicht diejenige im Normal-Plasma erreichte. Zwischen 1-Stundenwert und 24-Stundenwert bestand kein Unterschied im Sinne einer weiteren Verschlechterung der Thrombinbildung.

2. Umsetzung von Patiententhrombozyten in Normalplasma, wobei die Thrombozyten 1-3 mal gewaschen wurden.

Thrombozytenzahl: 900 000/cmm Plasma.

Ergebnisse siehe Tabelle S.55

Es zeigte sich ein deutlicher Thrombinbildungsanstieg schon bei einmaligem Waschen, der allerdings noch nicht den Normalwerten entsprach.
Nach mehrmaligem Waschen wurde die Norm erreicht.

Umsetzen der Thrombozyten einer Patientin mit chronischer Glomerulonephritis in Normalplasma und von normalen Thrombozyten in Patientenplasma.

Patient: Haf Normal-Person: Mur

Mischung	nach 1 Stunde E/ml	ZoB	R	nach 24 Stunden E/ml	ZoB	R
a)Pat-Thrombozyten in Pat-Plasma	4,80	9'	3'05"	7,20	3'	5'05"
b)Norm-Thrombozyten in Norm-Plasma	54,81	6'	1'54"	54,81	6'	3'50"
c)Pat-Thrombozyten in Norm-Plasma	37,80	6'	2'48"	54,81	6'	2'23"
d)Norm-Thrombozyten in Pat-Plasma	40,80	3'	3'39"	45,60	3'	4'00"

Umsetzung von Patienten-Thrombozyten in Normalplasma, wobei die Thrombozyten 1 - 3 mal gewaschen wurden.

Thrombozytenzahl: 900 000/cmm Plasma

	E/ml	ZoB	R
Leerwert:			
Thrombinbildung des Patienten	10,80	6''	3'13"
1x gewaschene Pat-Thrombozyten in Normal-Plasma	21,96	sof.	2'16"
2x gewaschene Pat-Thrombozyten in Normal-Plasma	27,45	sof.	2'08"
3x gewaschene Pat-Thrombozyten in Normal-Plasma	32,13	sof.	1'57"

VIII. Untersuchung der Thrombinbildung in Normalplasma unter Einwirkung von Harnstoff in verschiedenen Konzentrationen.

Zusätzlich wurden der Quickwert und die Thrombinzeit bestimmt.

Ergebnisse siehe Tabelle S. 57

Es konnte keine hemmende Wirkung von Harnstoff beobachtet werden, weder in Bezug auf die Thrombinbildung, noch auf Quickwert und Thrombinzeit.

Untersuchung der Thrombinbildung in Normalplasma unter Einwirkung von Harnstoff.

Konzentration und Zeitdauer	Thrombin-zeit	Quick-wert %	schnellste Thrombinbildung E/ml	ZOB	R
Leerwert:					
Versuchsbeginn	15,5"	100	46,23	6'	3'25"
nach 1 Stunde	15,5"	100	46,23	6'	3'34"
nach 24 Stunden	15,5"	100	42,11	6'	4'17"
nach 48 Stunden	15,5"	100	42,11	3'	3'50"
50 mg%					
nach 1 Stunde	15,0"	100	46,23	6'	4'08"
nach 24 Stunden	15,5"	100	42,11	6'	4'17"
100 mg%					
nach 1 Stunde	15,5"	100	42,11	6'	4'49"
nach 24 Stunden	15,0"	100	46,23	3'	3'21"
200 mg%					
nach 1 Stunde	15,0"	100	46,23	6'	2'40"
nach 24 Stunden	15,0"	100	42,11	6'	2'50"
300 mg%					
nach 1 Stunde	15,0"	100	-	-	-
nach 24 Stunden	15,5"	100	42,11	3'	2'50"
500 mg%					
nach 1 Stunde	15,0"	100	-	-	-
nach 24 Stunden	15,5"	100	46,23	6'	3'10"
nach 48 Stunden	15,5"	100	46,23	6'	5'12"

III. Diskussion der Ergebnisse.

Wir fanden, entsprechend den Untersuchungen v.KAULLA's, bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine zum Teil stark verminderte Thrombinbildung in dem verwendeten Testsystem. Wir untersuchten 34 Patienten, von denen 25 pathologische Werte aufwiesen, also aus dem bei unseren Bedingungen gefundenen Normbereich von 34,80 - 92,56 E Thrombin/ml Vollblut herausfielen. Das sind etwa 80%.

Auffällig war, daß keinerlei Zusammenhänge zwischen der Ursache der Niereninsuffizienz und der Thrombinbildung zu finden waren, auch keine Parallele zwischen der Erhöhung der Reststickstoffsubstanzen und der Erniedrigung der Thrombinbildung. Dies beschreiben auch GROSS, NIETH und MAMMEN, doch geben sie an, daß bei akuten Anurien die Dauer der Erkrankung von einiger Bedeutung sei.

Wie wir bereits bei der Darstellung der Methodik erwähnten, können mehrere Faktoren zu einer Thrombinbildungsstörung führen:

1. Die Thrombozytenzahl

Unsere Untersuchungen ergaben, daß in einigen Fällen (10 von 34) die Thrombozytenzahl erniedrigt war. Eine Thrombozytenverminderung wurde auch von VOLHARD; FAVRE-GILLY und DURAND sowie PETERMAN beschrieben. Dabei wird die kritische Zahl (REMDE) 30 000/cmm Blut angenommen; ab dieser Verminderung treten Blutungen auf.

Unsere Versuche an Normalpersonen, deren Thrombozytenzahl im Plasma wir durch Verdünnung fortlaufend herabsetzten, ergaben, daß die erste Verminderung (25-28 E/ml) in der Thrombinbildung bei einer Konzentration von 100 000 Thrombozyten pro cmm Plasma auftritt.

Bei Versuchen mit Patienten, die an einer Thrombopenie bzw. Thrombocythämie litten, lief die Thrombinbildung nicht parallel mit der Thrombozytenzahl, weil offensichtlich neben der verminderten bzw. erhöhten Thrombozytenzahl eine qualitative Schädigung der Thrombozyten vorliegen kann. Anders sind die Schwankungen in der Thrombinbildung nicht zu deuten.

Bei unseren Patienten mit Nierenversagen, deren Thrombozytenzahl vermindert war, lag diese nur in 4 Fällen in dem Bereich der "kritischen Zahl" (einmal 39 000, zweimal 68 000, einmal 78 000/cmm Blut), sonst handelte es sich um minimale Verminderungen. Dem entsprachen auch die normalen r-Werte im TEG.

Häufig fanden wir gerade bei Patienten mit normaler oder leicht erniedrigter Thrombozytenzahl sehr niedrige Thrombinbildungswerte, auch wurden Spontanblutungen bei relativ hohen Thrombozytenzahlen beobachtet.(Dies beschreiben auch CHENEY,BONNIN und O'GRADY). Die Thrombozytenzahl allein kann also nicht die Ursache der klinischen Blutungen sein.

2.Neben der Zahl der Thrombozyten ist deren Funktion, besonders die Thrombozytenfaktor-3-Abgabe, für die Thrombinbildung wichtig.
Diese kann herabgesetzt sein durch einen Inhibitor im Plasma, der die Abgabe des Plättchenfaktor-3 verhindert (bei sonst intakten Thrombozyten), oder die Plättchen werden durch eine oder mehrere Substanzen in ihrer Struktur geschädigt bzw. schon geschädigt aus dem Knochenmark entlassen. Als schädigende Substanzen könnte man die "RN-Substanzen" betrachten.

In diesem Fall wäre eine immer schlechtere Thrombinbil-

dung bei steigendem Rest-Stickstoff bzw. Harnstoff zu erwarten gewesen, was jedoch nicht bewiesen werden konnte.

Daneben zeigten normale Plättchen, die wir steigenden Harnstoffkonzentrationen aussetzten, keinerlei Veränderungen hinsichtlich Thrombinbildungspotenz, weder nach einer Stunde, noch nach 24 Stunden. Vielleicht ist die Einwirkungszeit noch zu kurz bemessen gewesen. Längere Einwirkungszeiten können nicht mehr überprüft werden, weil die Thrombozyten nach längerem Stehenlassen schwere Funktionsstörungen aufweisen (MURR).

Wir nehmen an, daß es sich wohl am ehesten um eine Abgabehemmung des Plättchenfaktor-3 durch einen Inhibitor im Plasma bei intakter Struktur handelt.(O'GRADY vertritt dieselbe Auffassung. HOROWITZ macht als Inhibitionsfaktor Guanidinobernsteinsäure verantwortlich.) Dafür sprechen die Versuche mit Tachostyptan und die Ergebnisse bei der Thrombozytenumsetzung. (CAHALANE,JOHNSON,MONTO undCALDWELL, sowie INCEMAN,ÜNÜGÜR und ARAN kommen zu dem gleichen Ergebnis, nachdem sie häufige Störungen der Blutthrombokinasebildung beobachteten).

Schon bei der Zugabe von geringen Mengen Tachostyptan, das, wie schon bemerkt, neben anderen Substanzen Phosphatidylserin und Phosphatidylaethanolamin enthält, stellten wir eine Besserung der Thrombinbildung fest. Wir fanden auch eine Beschleunigung und Erhöhung bei Normalpersonen, aber bei Nierenpatienten waren die Erfolge viel ekklatanter, wurde doch die pathologische Thrombinbildung nicht nur normalisiert, sondern zum Teil sogar über die obere Grenze der Norm gesteigert.

Da Tachostyptan nach Injektion nicht sofort abgebaut bzw. ausgeschieden zu werden scheint, ist eine Injektion als erste Maßnahme bei plötzlich auftretenden Blutungen

bei Nephropathien zu empfehlen. Dafür würden jedenfalls unsere Beobachtungen nach Injektion von Tachostyptan sprechen.

Die Umsetzungsversuche ergaben, daß sich Patiententhrombozyten in normalem Plasma - nachdem sie durch Waschen von anhaftendem Plasma befreit wurden - erholten. Wie wir zeigen konnten, besserte sich die Thrombinbildung nach jeder Wäsche, auch der Zeitpunkt der optimalen Bildung wurde schneller erreicht. Es ließ sich jedoch nicht mehr bei mehr als einmaligem Waschen entscheiden, ob die Besserung aufgrund der gründlicheren Entfernung des an den Thrombozyten haftenden Plasmas oder aufgrund der größeren mechanischen Beanspruchung (und damit Freisetzung von Faktor-3 aus zerriebenen Plättchen) zustande kam.
Normale Thrombozyten in Patientenplasma wurden augenscheinlich gehemmt, was sich in niedrigeren Thrombineinheiten äußerte.
(Auch nach ALTSCHULER hemmt urämisches Plasma die Abgabe von Faktor-3 oder die Wirkung normaler Plättchen.)

Da wir zu den Umsetzungsversuchen Patienten wählten, die außer der verminderten Thrombinbildung keine fassbaren weiteren Plasmagerinnungsstörungen zeigten, darf man annehmen, daß es sich wirklich um eine Abgabestörung des Plättchenfaktor-3 handelt.

3. In einigen Fällen ließ sich auch ein Mangel an Plasmafaktoren VIII,IX und X nachweisen. Der Faktor V scheint, unseren bisherigen Untersuchungen nach, nicht vermindert zu sein. Die Abnahme der Plasmafaktoren führt natürlich auch zu einer Verminderung der Thrombinbildung und bedingt eine erhöhte Blutungsneigung. O.EGEBERG fand aller-

dings eine Erhöhung des Faktor-VIII-Spiegels.O'GRADY führt den meist normalen Ausfall des Biggs-Tests darauf zurück, daß dabei statt der eigenen Thrombozyten der Patienten eine Thrombozytenquelle oder Normalthrombozyten benutzt werden, der Hemmstoff aber einen spezifischen Effekt auf die Plättchen ausübt.

4.Schließlich muß noch der Prothrombinspiegel beachtet werden. Der Quickwert war nur 3 mal bei 34 Fällen erniedrigt, dagegen zeigte sich bei dem empfindlicheren Test nach SILLEM-SCHULTZE doch bei 5 von 15 Fällen ein erniedrigter Spiegel.
Es handelt sich wahrscheinlich um eine Störung der Prothrombinbildung aufgrund einer verminderten Vit-K_1-Resorption bei urämischer Gastroenteritis.

Die Thrombinzeit war bei 5 von 34 Patienten etwas verlängert, dafür war aber bei 6 Patienten im Thrombelastogramm m_a verbreitert, was für eine Hyperfibrinogenämie spricht. Auch GROSS,NILTH und MAHLEN beschreiben wohl einerseits die Ähnlichkeit mit Leberschäden, da sie bei 50% ihrer Untersuchungen einen verminderten Quickwert fanden, geben aber zu, daß diese Hypothese nicht zu stützen sei. Sie beobachteten nämlich, wie auch O.EGEBERG sowie MORIAN und MASURE eine Vermehrung des Fibrinogens bis auf das Doppelte der Norm und bekamen normale Ergebnisse bei Bromsulfthaleintesten.
Außer der Verbreiterung von m_a stellte sich im Thrombelastogramm zusätzlich in 2 Fällen eine schnelle Fibrinolyse ein.

Den oft beschriebenen Kapillardefekt(CHENEY,BONNIN) konnten wir nur in 1 bei 5 Fällen mittels des Verfah-

rens nach RUMPEL-LEEDE zeigen. Die subacuale Blutungszeit war von 10 Fällen 2 mal über 15 Minuten (normal bis 6 Minuten) erhöht.

Wir fanden also eine Vielzahl von Störungen teils geringen, teils erheblicheren Ausmaßes, was den Beobachtungen von REMDE und SCHÖN entspricht, die in der urämischen Blutungsbereitschaft ein Komplexgeschehen sehen. Diese Störungen müssen, wenn sie allein auftreten, zu keinen Blutungen Anlaß geben, können aber, gehäuft, nicht selten zu Blutungskomplikationen führen.

Nach unseren Untersuchungen liegt hauptsächlich eine Thrombozytenfunktionsstörung vor.

All diese Störungen können durch den Thrombinbildungstest erfaßt werden, der somit einen klinisch wertvollen Indikator der Blutungsgefährdung bei Nephropathien darstellt.

IV. Zusammenfassung.

Wir untersuchten die Thrombinbildung bei 34 Patienten mit Niereninsuffizienz. 80% zeigten eine verminderte Thrombinbildung, unabhängig der Art ihrer Erkrankung, ebenso unabhängig der Höhe des Rest-Stickstoffes.

Es empfiehlt sich daher, bei jeder Azotämie - Urämie einen Thrombinbildungstest durchzuführen, damit eine eventuell bestehende Blutungsneigung schon vor auftretenden Blutungen erkannt und behandelt werden kann.
Da es sich, neben verschiedensten "kleineren" Coagulopathien hauptsächlich um eine Abgabehemmung des Plättchenfaktor-3 handelt, halten wir bei plötzlich auftretenden Blutungen als erste Maßnahme eine Injektion von Tachostyptan für sinnvoll.

V. Literatur.

1. Altschuler G., Marcus A.J., Ullmann H.L.:
"Platelets and Platelet Phosphatides in Uremia"
Blood Vol 16, No 4 Oct. 1960

2. Cahalane S.F., Johnson S.A., Ponto R.W. and Caldwell W.C.:
"Acquired thrombocytopathy observations on the coagulation defect in uremia."
Amer.J. clin. Path. 30 (1958)

3. Cheney R., Bonnin J.A.:
"Hemorrhage, Platelet Dysfunction and other Coagulation Defects in Uremia."
British Hournal of Haematology Vol VIII No.3 Juli 62
Bladwell Scientific Publications Oxford

4. E. Deutsch, Fischer M.:
"Die Verwendung eines stabilen Phospholipidpräparates als Thrombozytenersatz bei Gerinnungsanalysen"
Arzneimittel Forschung (Drug Res.) 13.439-445 (1963)
Editio Cantor/Aulendorf i. Württ.

5. Egeberg O.:
"Blood Coagulation in Renal Failure"
Scandinavian Journal of clinical and laboratory investigation 1962 Vol.14, No 2

6. Favre-Gilly und Durand
zitiert nach Gross, Nieth und Mammen.

7. Fishberg, A.M.:
"Hypertension and Nephritis"
Philadelphia 1955.

8. Gross R., Nieth H., Mammen E.:
"Blutungsbereitschaft und Gerinnungsstörungen bei Urämie"
Klin. Wochenschrift 36. Jhrg. 3. Heft 1. Febr. 1958
S. 107-112
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (J. F. Bergmann München).

9. Horowitz H. J.
Artikel in der Medical Tribune Juni 1967 Nr. 25 S. 2

10. Inceman S., Ünügür A. und Aran M.:
"Bleeding tendency in uremia. Thrombocytopathia uraemica."
New Istambul Cotr. clin. Sci. 5 (1962) 43

11. Jürgens:
"Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalysen"

12. v. Kaulla K.:
"Functional Clotting Studies in Men"
Twelfth annual Symposium on Blood.

13. Kuhlbaeck B.:
zitiert nach Gross, Nieth und Mammen.

14. Lewis J. H., Zucker M. D. and J. H. Ferguson:
"Bleeding tendency in uremia."
Blood 11 (1956) 1059

15. Marx R.:
"Leitsymptom Hautblutungen"
Münchener Medizin. Wochenschrift 102. Jhrg. 1960 No33
S. 1537-1541

16. Marx R.:
Mündliche Mitteilunge

17. Mervill J.E.:
"The treatment of renal failure."
New York und London 1955

18. Morian M., et Masure R.:
"Les troubles de l'hémostase et de la coagulati on sanguine au cours de l'urémia. Rôle d'un anticoagulant héparinoide."
J,Urol.Néphrol. 68 (1962) 163

19. Murr H.:
"Studien zur Plättchenadhäsion und Plättchenausbreitung unter besonderer Berücksichtigung von Nephropathien."
Dissertation München 1967.

20. O'Grady I.A.:
"Bleeding Tendency in uremia."
P. 1727-30 J.Am.M.Ass. 169/15 11Apr 59

21. Peterman M.G.:
zitiert nach Gross,Nieth und Mammen.

22. Rath Ch., Mailliard J.A., Schreiner D. und Bitondi:
"Bleeding tendency in uremia"
New England J.Med. 257, 808-811 (1957)

23. Remde W.:
"Thrombozytär bedingte hämorrhagische Diathesen"
Medizinische Nr. 38:1749-1752 (1959)

24. Remde W., und Schön G.:
"Ursachen der Blutungsbereitschaft bei Urämie"
Folia Haematologica 85.Band,Heft 1 S.81-99 1966

25. Schreiner a Maher "Uremia"

26. Strauss, M.B., and Raisz, L.G.:
"Clinical management of renal failure"
Springfield 1956

27. Volhard, F.:
Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. 6
Berlin 1931

26. Zach, R.:
"Das Thrombozytenmetamorphogramm bei thrombozytopathischem Blut unter besonderer Berücksichtigung der Thrombopenie bei konserviertem Formalblut"
Dissertation München 1960.

ANHANG

mit Abbildungen.

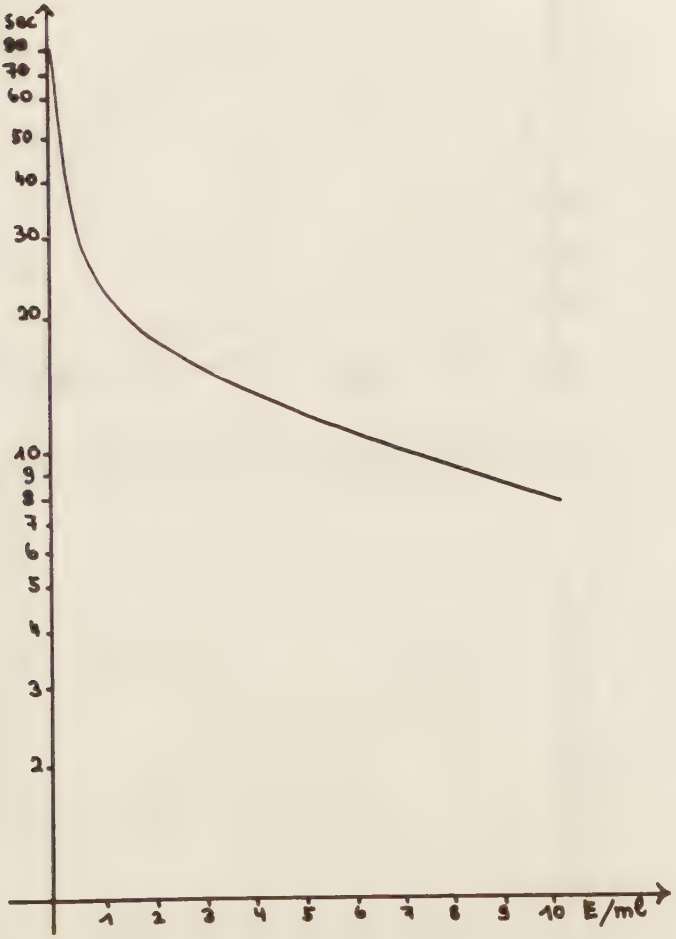

Abb.1: Standardkurve zum Thrombinbildungstest. Aufgetragen wurde der Mittelwert der verschiedenen Thrombinkonzentrationen in E/ml entsprechenden Gerinnungszeiten in Sekunden.

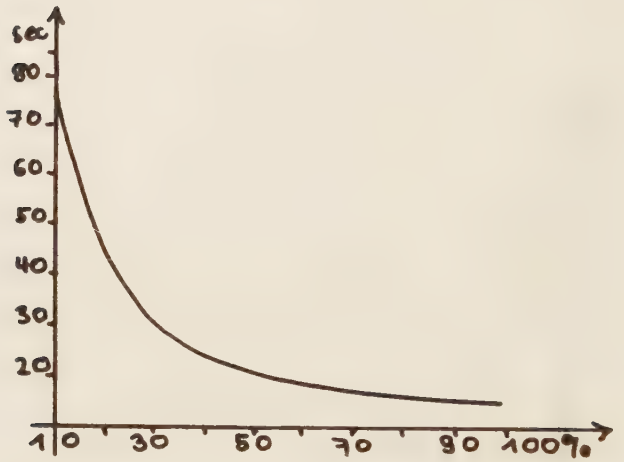

Abb.2: Bezugskurve zur Thromboplastinzeit.
Aus der Kurve ist der Prothrombinspiegel in % zu entnehmen, der der verstrichenen Zeit in sec bis zum Gerinnungseintritt entspricht.

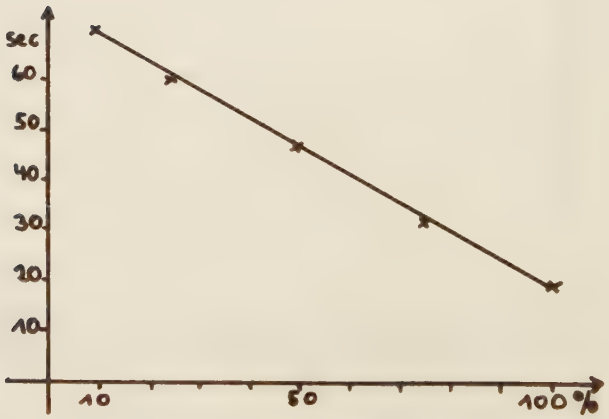

Abb.3: Eichkurve zur Prothrombinbestimmung nach RIEBEN-SCHULTZE.
Aufgetragen wurden die verschiedenen Prothrombinkonzentrationen in % entsprechenden Gerinnungszeiten.

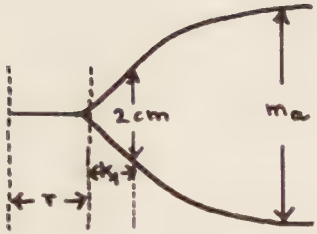

Abb.4: TEG-Unterteilung nach HARTERT.

r = Reaktionszeit(2 mm = 1Min)

k_1 = Zeit vom Ende der Reaktionszeit bis zur Kurvenschenkelverbreiterung auf 20 mm

m_a = maximalste Verbreiterung der Kurvenschenkel in mm

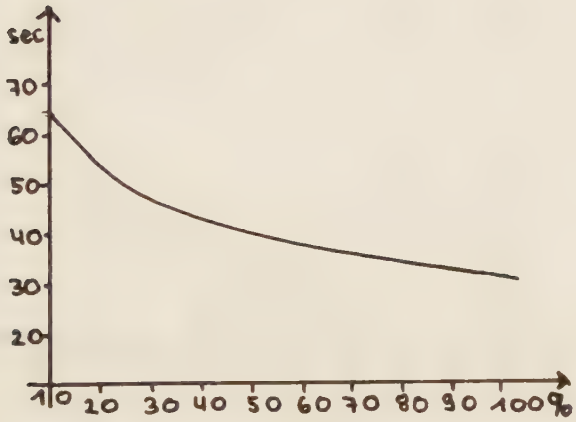

Abb.5: Bezugskurve zur Faktor-V-Bestimmung

Die verschiedenen Zeiten bis zum Gerinnungseintritt entsprechenden Faktor-V-Konzentrationen in % sind zu entnehmen.

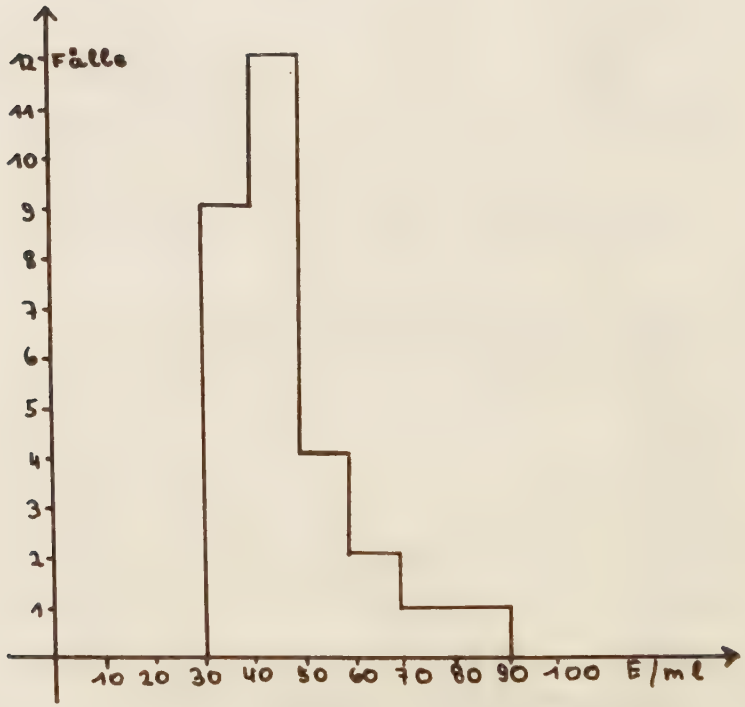

Abb.6: Thrombin E/ ml Vollblut bei Normalpersonen unter den gewählten Testbedingungen.

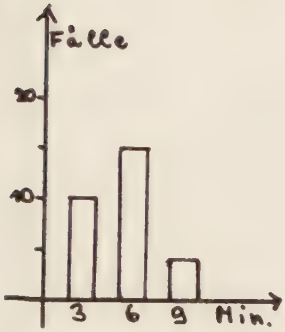

Abb.7: Zeitpunkt der optimalen Thrombinbildung bei Formalpersonen unter den gewählten Testbedingungen.

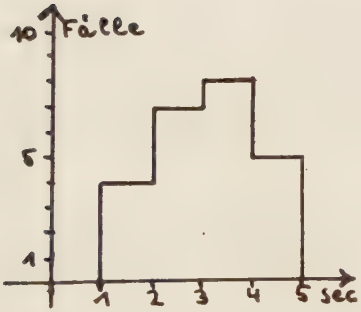

Abb.8: Recalzifizierungszeit bei Formalpersonen unter den gewählten Testbedingungen.

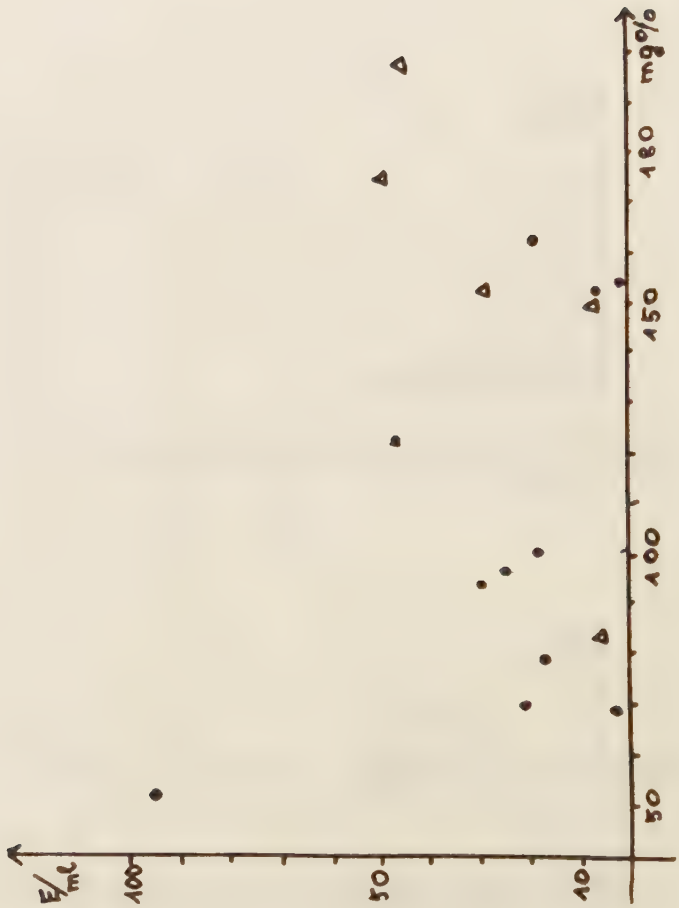

Abb. 9: Vergleich zwischen Reststickstoff in mg% und Thrombinbildung in E/ml Vollblut bei chronischer Pyelo- und Glomerulonephritis.

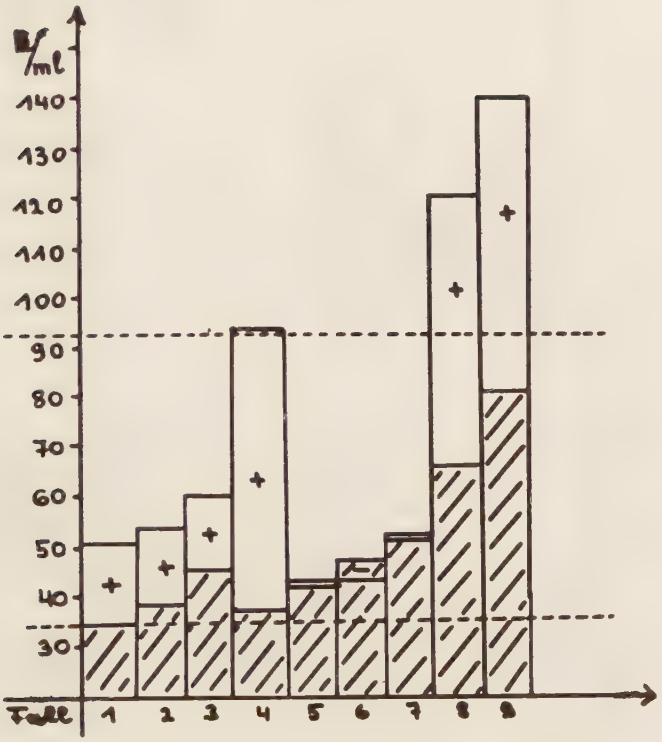

Abb. 10: Thrombinbildung in E/ml Vollblut nach Zugabe von 1/100 ml Tachostyptan pro ccm Plasma bei Normalpersonen.

////// = Thrombinbildung ohne Tachostyptan

----- = Normbereich

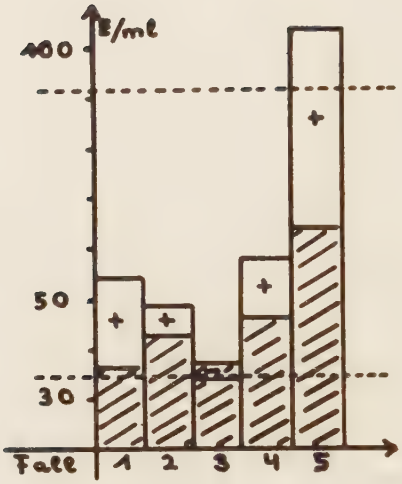

Abb. 11: Thrombinbildung in E/ml Blut nach Zugabe von 1/1000 ml Tachostyptan pro ccm Plasma bei Normalpersonen.

/// = Thrombinbildung ohne Tachostyptanzugabe

--- = Normbereich

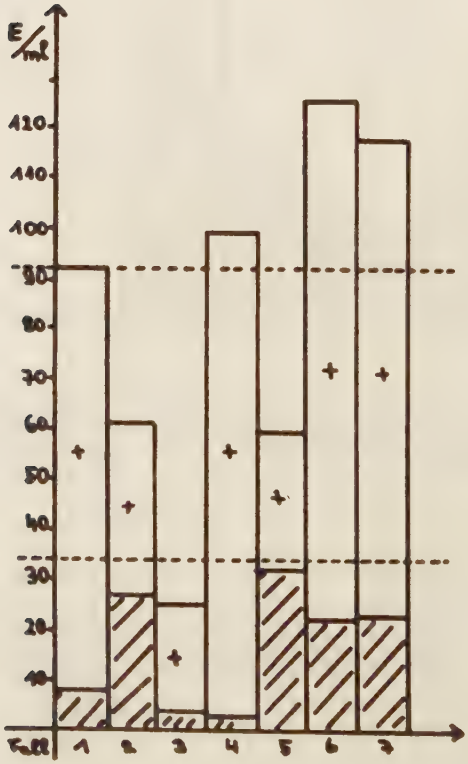

Abb. 12: Thrombinbildung in E/ml Blut nach Zugabe von 1/100 ml Tachostyptan pro ccm Plasma bei Patienten mit NierenInsuffizienz.

/// = Thrombinbildung ohne Tachostyptanzugabe

--- = Normbereich

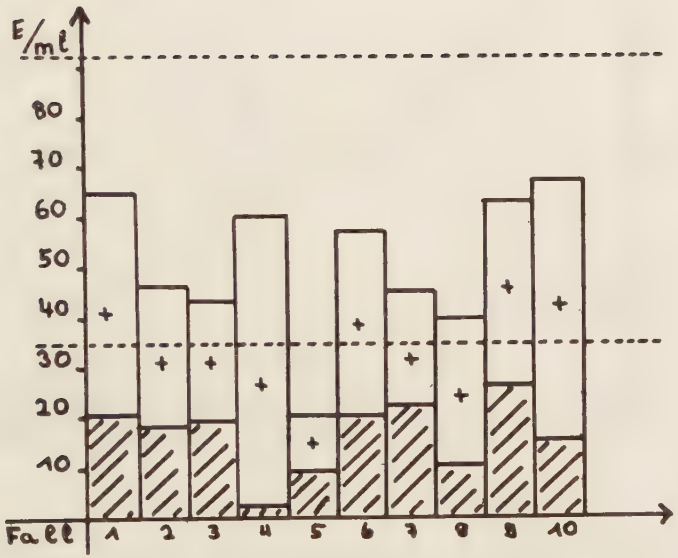

Abb. 13: Thrombineinheiten in E/ml Blut nach Zugabe von 1/1000 ml Tachostyptan pro ccm Plasma bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

///// = Thrombinbildung ohne Tachostyptanzugabe

---- = Normbereich

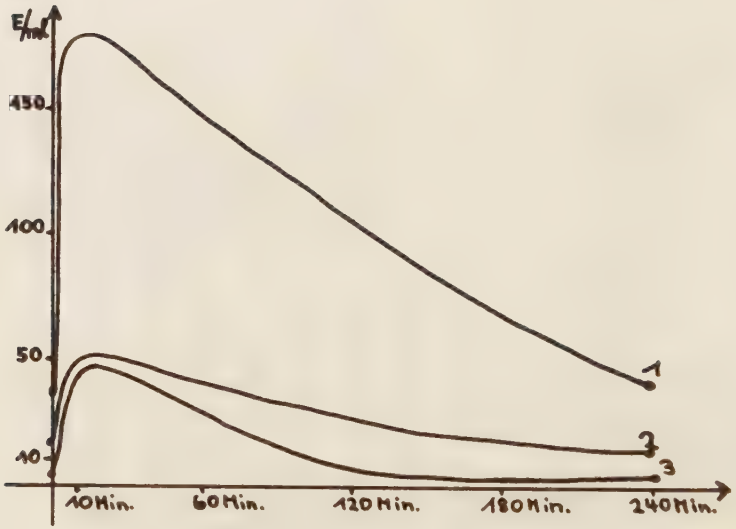

Abb. 14: Thrombinbildungsanstieg und - abfall nach Injektion von einer Amp. Tachostyptan bei 3 Personen.

1 = Normalperson
2 = Patient mit Thrombozythämie
3 = Patient mit Thrombopenie

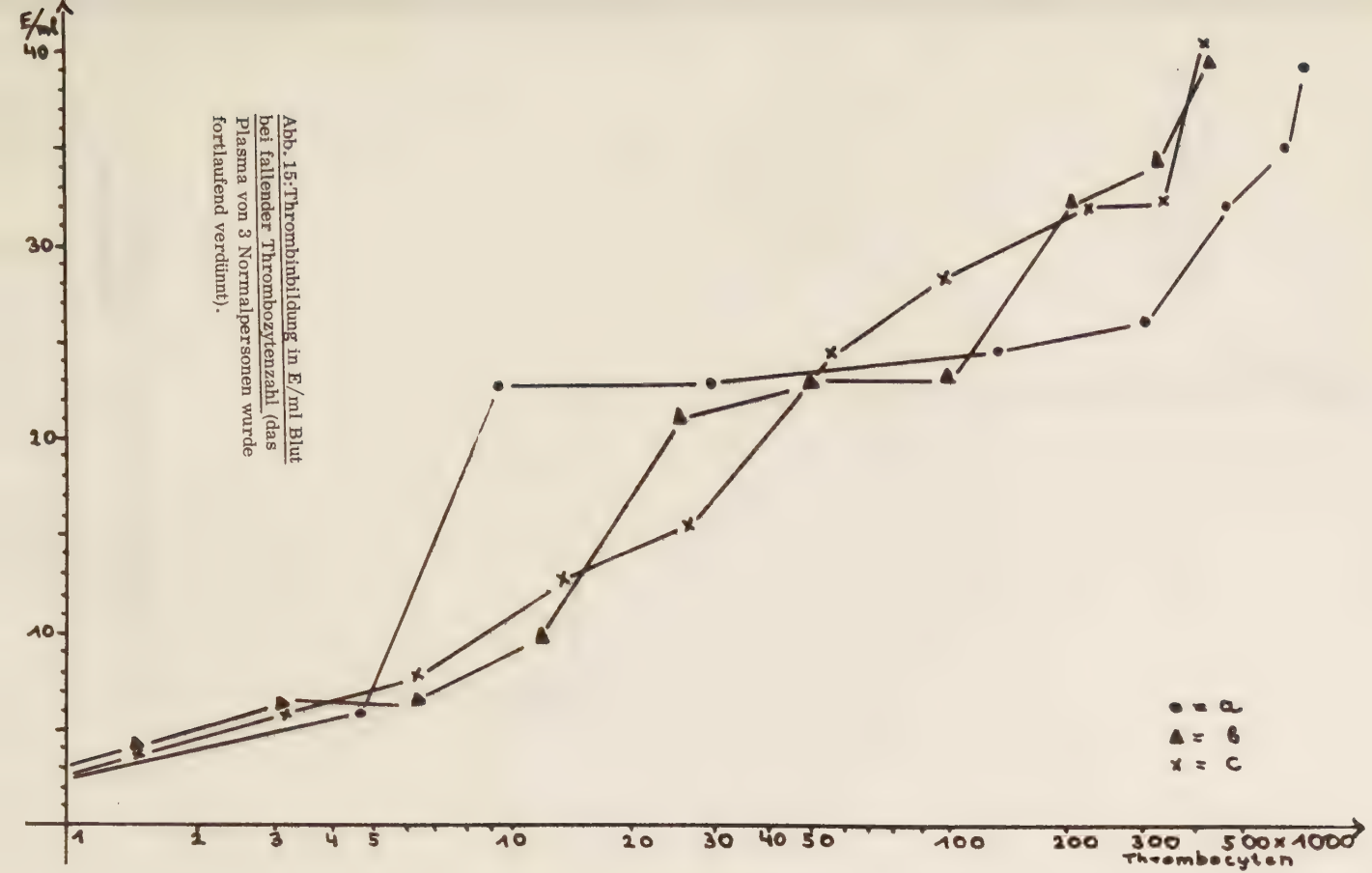

Abb. 15: Thrombinbildung in E/ml Blut bei fallender Thrombozytenzahl (das Plasma von 3 Normalpersonen wurde fortlaufend verdünnt).

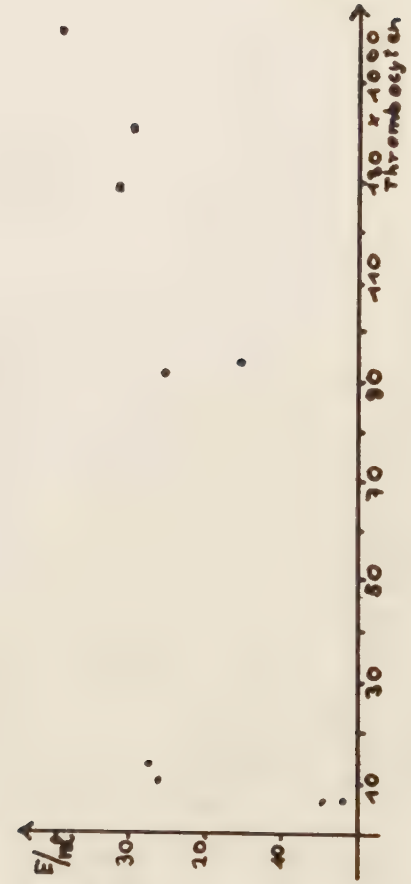

Abb 16: Thrombinbildung in E/ml Blut bei Patienten mit Thrombopenie.

Die Thrombozytenzahl bezieht sich, wie auch bei Abb 17 jeweils auf 1 cmm Citratblut.

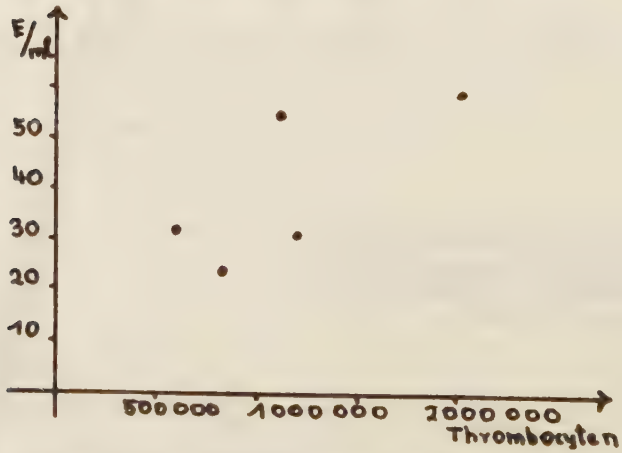

Abb.17: Thrombinbildung in E/ml Blut bei Patienten mit Thrombocythämie.

Herrn Professor Dr.H.Schwiegk danke ich für die Übernahme des Co referates.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr.R.Marx für die Überlassung des Themas, des Laborplatzes und die hilfsbereite Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit .

Auch seinen Mitarbeiterinnen im Labor, Frl.Dr.Weinzierl, Frau Meisner, Frau Vogelsang und Frau Fuchs danke ich herzlich für ihre freundliche Hilfe.

Bekanntgabe des Dissertationsthemas: 1 .Oktober 1965

Abschluß der experimentellen Arbeiten: 31. März 1966

LEBENSLAUF

Am 21.Dezember 1942 wurde ich, Irene Dorothea Friedl Beck, in Berlin geboren. Meine Eltern sind der seit 1945 vermißte Dipl.-Ing. Friedrich Beck und seine Ehefrau Dorothea Beck,geb. Berndt.

Von 1949 bis 1953 besuchte ich die Volksschule in München (Columbusschule in der Ihchostraße), von 1953 bis 1962 die Ob errealschule (Städt.Hum.Gymnasium und Realgymnasium für Mädchen mit Mädchenoberrealschule,Luisenstraße 7) in München.

Abitur 1962.

Medizinstudium an der Universität München:
Beginn:Wintersemester 1962/63
Naturwissenschaftliche Vorprüfung Herbst 1963
Ärztliche Vorprüfung Frühjahr 1965
Ärztliche Prüfung Sommer 1968